

**Kontrollierte Interventionsstudie zum Nutzen
eines klinischen Pharmazeuten auf einer
deutschen chirurgischen Intensivstation**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Nora Kessemeier

aus Kassel

Marburg/Lahn 2019

Erstgutachter: Prof. Dr. Carsten Culmsee

Zweitgutachter: Prof. Dr. Michael Tryba

Eingereicht am 19.09.2019

Tag der mündlichen Prüfung am 30.10.2019

Hochschulkennziffer: 1180

Meiner Familie

„In nichts irren ist eine Eigenschaft der Götter.“

(V.9 in Demosthenes „pro corona“, §289)

ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Kontrollierte Interventionsstudie zum Nutzen eines klinischen Pharmazeuten auf einer deutschen chirurgischen Intensivstation“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 19.09.2019

.....
Nora Kessemeier

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Medikationsfehler	5
1.2	Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler	9
1.3	Antinfektivafreie Tage.....	12
1.4	Liegedauer	15
1.5	Kosten	17
2	Fragestellung und Zielsetzung der Studie	18
2.1	Primäre Hypothese.....	18
2.2	Sekundäre Hypothesen	18
3	Material und Methoden.....	19
3.1	Studienentwicklung	19
3.2	Studiendesign.....	20
3.2.1	P ₀ - Kontrollphase	21
3.2.2	Datenauswertungsphase	22
3.2.3	Interventionsphasen.....	23
3.2.3.1	P ₁ – Interventionsphase 1	24
3.2.3.2	P ₂ – Interventionsphase 2	26
3.3	Patientencharakteristika	27
3.3.1	Simplified Acute Physiology Score II.....	30
3.3.2	Nierenfunktion.....	31
3.3.3	Leberfunktion	32
3.3.4	Beatmung.....	32
3.4	Ein- und Ausschlusskriterien	33
3.5	Ausgeschlossene Medikamente	35
3.6	Endpunkte	36
3.6.1	Definition der Medikationsfehler	36
3.6.2	Erfassung der Medikationsfehler.....	43
3.6.3	Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler.....	46
3.6.4	Deskriptive Analyse	48
3.6.5	Antinfektivafreie Tage	51

3.6.6	Fiktive Liegedauer.....	52
3.6.7	Kosten.....	54
3.6.7.1	Arzneimittelkosten	54
3.6.7.2	Personalkosten	56
3.7	Statistik	61
3.7.1	Fallzahlberechnung	61
3.7.2	Statistische Analyse.....	63
3.7.2.1	Virtuelle Medikationszeilen	65
3.8	Ethik.....	66
4	Ergebnisse.....	67
4.1	Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation	67
4.2	Medikationsfehler	70
4.2.1	Ermittlung virtueller Medikationszeilen.....	70
4.2.2	Ergebnisse Medikationsfehler	72
4.3	Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler	74
4.4	Deskriptive Analyse.....	76
4.4.1	Medikationsfehler.....	76
4.4.2	Interventionen.....	81
4.4.2.1	Interventionsgründe.....	81
4.4.2.2	Akzeptanz.....	86
4.4.2.3	Maßnahmen.....	89
4.5	Antiinfektivafreie Tage.....	90
4.5.1	Antiinfektivafreie Tage pro Studienphase.....	91
4.5.2	Antiinfektivafreie Tage pro Patient	92
4.6	Fiktive Liegedauer	93
4.7	Kosten	95
4.7.1	Arzneimittelkosten	95
4.7.2	Personalkosten	99
5	Diskussion.....	100
5.1	Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation	100

5.2	Medikationsfehler	100
5.3	Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler	105
5.4	Deskriptive Analyse.....	108
5.4.1	Medikationsfehler.....	108
5.4.2	Interventionen.....	113
5.4.3	Akzeptanz.....	115
5.4.4	Maßnahmen	118
5.5	Antiinfektivafreie Tage.....	120
5.6	Fiktive Liegedauer	123
5.7	Kosten	126
5.7.1	Arzneimittelkosten	127
5.7.2	Personalkosten.....	131
5.7.3	Gegenüberstellung der Arzneimittelausgaben und Personalkosten	133
5.8	Limitationen.....	135
5.8.1	Ethik	135
5.8.2	Objektivität.....	135
5.8.3	Vergleichbarkeit	136
6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	138
7	Abstract.....	140
8	Zusammenfassung	142
9	Abkürzungsverzeichnis	144
10	Literaturverzeichnis	148
11	Abbildungsverzeichnis.....	169
12	Tabellenverzeichnis	174
13	Formelverzeichnis	176
14	Anhang.....	177
14.1	Studienprotokoll	177
14.2	Ethikvotum	191

14.3	Abweichungen vom ursprünglichen Studienprotokoll	194
15	Veröffentlichungen	203
16	Curriculum vitae	207
17	Danksagungen	209

Vorbemerkung

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation die gewohnte männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

Die Studie wurde durch die B. Braun Melsungen AG in der Zeit von März 2015 bis April 2017 finanziert. Ferner wurde die Arbeit mit einer Förderung durch die Apothekerkammer Nordrhein und die ADKA Stiftung e.V. unterstützt.

1 Einleitung

Der Nutzen von klinischen Pharmazeuten auf der Intensivstation wurde bereits in zahlreichen internationalen Studien nachgewiesen. Frühere Untersuchungen haben einen positiven Einfluss von klinischen Pharmazeuten auf das Auftreten von Medikationsfehlern, von vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignissen, Arzneimittelkosten und Behandlungsergebnissen wie Liegedauer und Mortalität feststellen können [1–13].

Aufgrund struktureller Unterschiede sind diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar. Die Rahmenbedingungen der einzelnen Länder unterscheiden sich bezüglich der Ausbildung, Qualifikation und Arbeitsgebiete sowie der Befugnisse von Apothekern und klinischen Pharmazeuten [14–18]. Die Einführung einer Weiterbildung für Stationsapotheker in Deutschland ist noch in der Planungsphase und wird voraussichtlich erst von dem Jahr 2020 an flächendeckend etabliert [19,20]. In Ländern wie Großbritannien und den USA gibt es viele Angebote für eine klinische Spezialisierung der Pharmazeuten [15,21,22]. Darüber hinaus ist die Implementierung klinisch-pharmazeutischer Dienstleistungen in Deutschland noch nicht so weit verbreitet wie bspw. in den USA oder in Großbritannien [17,23–30].

Die deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) hat sich in ihren Empfehlungen zur Struktur und Ausstattung von Intensivstationen schon im Jahr 2010 für eine mindestens wöchentliche Visite durch einen Apotheker/Pharmazeuten bzw. klinischen Pharmakologen mit einem Empfehlungsgrad 1B ausgesprochen. Trotzdem ist der Apotheker auf (Intensiv-)Station in Deutschland noch nicht weit verbreitet. Darüber hinaus fordert die DIVI, dass jederzeit ein pharmazeutisches bzw. pharmakologisches Konsil möglich sein sollte (Empfehlungsgrad 1C) [31].

Im Jahr 2010 wurde von der European Association of Hospital Pharmacists eine Studie zur Erhebung der Praxis der Krankenhauspharmazie in Europa durchgeführt. Deutschland lag in dieser Studie auf Rang 29 von 30 in Bezug auf die Anzahl der in Vollzeit angestellten Pharmazeuten pro 100 Betten (Abb. 1) [28]. Der Untersuchung zufolge waren in den deutschen Kliniken im Schnitt 5,18 in Vollzeit angestellte Pharmazeuten für durchschnittlich 1383,42 Betten zuständig [32]. Im Vereinigten Königreich, als Spitzenreiter in Europa, war im Vergleich zu Deutschland etwa die 13-fache Anzahl an Pharmazeuten pro 100 Betten tätig (Stand 2010; Abb. 1). Die USA weisen im Vergleich zu Deutschland sogar einen etwa 57-fachen Personaleinsatz auf (Stand 2012), wenn man die Zahlen der Umfrage der American Society of Health-System Pharmacists zugrunde legt. Pro 100 Betten sind dort im Schnitt 18,1 Vollzeit-Pharmazeuten im Einsatz [33].



Abb. 1: Übersicht über die Anzahl von Vollzeit Pharmazeuten pro 100 Betten in Europa; modifiziert nach Frontini et al. 2012[28].

Aktuellere Zahlen lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit nicht vor. Die Bettenanzahl in deutschen Krankenhäusern lag in Deutschland im Jahr 2017 bei 497.182 Betten [34]. Denen standen 2382 im Krankenhaus angestellte

Apotheker (Frauenquote 70,4%) gegenüber [35]. Im Jahr 2017 waren 43% der Beschäftigten im Gesundheits- und Sozialwesen in Teilzeit beschäftigt, Frauen im Allgemeinen arbeiteten zu 46% in Teilzeit [36]. Wird als Schätzungsgrundlage von etwa 1661 Pharmazeuten in Vollzeitstellung und 721 mit halber Stelle ausgegangen, so ergibt sich für das Jahr 2017 eine Quote von 5,62 Pharmazeuten in Vollzeitstellung auf 1383,42 Betten. Diese Schätzung legt nahe, dass sich an der Versorgungssituation seit 2010 nicht viel verändert hat.

Die Grundlagen der Klinischen Pharmazie wurden in der Mitte der 1940er Jahre gelegt, als Prof. Rising das sog. „Washington Experiment“ durchführte und veröffentlichte. Sein Ziel war es, den Studierenden der Pharmazie auch praktische Erfahrungen im Klinikalltag zu vermitteln und eine Ausbildung an Patienten einzuführen, ähnlich der klinischen Mediziner Ausbildung [37]. Gegen die Ambitionen von Rising regte sich Widerstand, sodass in einer großen Studie zur gegenwärtigen Situation der Krankenhauspharmazie in den USA von 1964 Apothekern eine eingeschränkt beratende Tätigkeit zugesprochen wurde [38].

Ein wichtiger Meilenstein der Entwicklung der klinischen Pharmazie in den USA war das Treffen der American Society of Health-System Pharmacists in Hilton Heads im Jahr 1985. Damals wurde der Anstoß für eine weiterführende Implementierung der klinisch-pharmazeutischen Dienstleistungen in einer Vielzahl von amerikanischen Krankenhausapotheken gegeben [39]. Pharmazeuten, die auf Intensivstationen eingesetzt waren, engagierten sich in den 1980er Jahren in Fachgesellschaften und erstellten spezifische Weiterbildungsprogramme [40]. Bereits 1997 forderten Lesar et al. Pharmazeuten als Arzneimittelexperten zur Reduktion der Medikationsfehler im therapeutischen Team einzubinden [41]. Im Jahr 2006 waren Krankenhausapotheker in vielen klinischen Dienstleistungen involviert mit dem Ziel, das optimale Ergebnis für den Patienten beim Gebrauch von Medikamenten zu erzielen [39]. Die Klinische Pharmazie hat in den USA eine längere Tradition als in Deutschland. Erst im Jahr

2001 wurde hierzulande das Fach „Klinische Pharmazie“ in die Approbationsordnung für Apotheker als fünftes Prüfungsfach für den zweiten Prüfungsabschnitt mit aufgenommen [42].

Die Curricula der Ausbildung von Apothekern sind länderspezifisch geregelt und die weiteren Qualifikationen und Spezialisierungen werden unterschiedlich gestaltet. In Großbritannien werden Masterstudiengänge zur weiteren Qualifikation angeboten und im UK und in den USA können sich Apotheker als „Board Certified Pharmacists“ spezialisieren [14–16,22,23,43,44]. Darüber hinaus können Pharmazeuten sich bspw. in Großbritannien auch zum „Prescribing Pharmacist“ weiterbilden. Diese zusätzliche Qualifikation ermöglicht es ihnen, eigenständig ausgewählte verschreibungspflichtige Wirkstoffe zu verordnen [45,46].

Die in Deutschland bisher angebotene Weiterbildung zum „Fachapotheker für klinische Pharmazie“ bildet in ihrem Curriculum begrenzt Inhalte für klinisch-pharmazeutische Dienstleistungen ab, allerdings ohne weitere Spezialisierungen [47]. Eine mögliche Ergänzung stellen die Bereichsweiterbildung in „Infektiologie“ und die neu eingeführte Bereichsweiterbildung „Medikationsmanagement im Krankenhaus“ dar [19,20,48]. Der Bedarf für die neue Bereichsweiterbildung entstand durch das vom niedersächsischen Landtag geänderte Krankenhausgesetz, wonach ab 2022 jedes niedersächsische Krankenhaus Stationsapotheker einführen muss [49,50].

Über das bestehende Angebot hinaus wäre eine Möglichkeit zur weiteren Spezialisierung wünschenswert. Denkbar wären ein sog. „Senior Specialist Pharmacist Hepatology“ oder „Critical Care Pharmacist“, angelehnt an die Curricula der USA oder des UK [22,40,51,52].

1.1 Medikationsfehler

Im Jahr 2000 wurde in den USA das Buch „To Err Is Human – Building a Safer Health System“ vom Committee on Quality of Health Care in America veröffentlicht [53]. Diese Publikation hatte das Ziel, das Bewusstsein für Patientensicherheit und für das Risiko von Behandlungsfehlern zu steigern. In der Folge wurde diese Thematik auch in der Forschung verstärkt aufgenommen [54]. Kohn und Kollegen rechnen darin Medikationsfehlern ein zunehmendes Potential zu, die Ursache für vermeidbare Morbidität und Mortalität zu sein. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der fortschreitenden Forschung und Entwicklung, infolge derer neue Wirkstoffe für ein breiteres Spektrum an Indikationen eingeführt werden [53].

Im Jahresgutachten des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im deutschen Gesundheitswesen wurde in den Jahren 2003 bis 2007 die Arzneimitteltherapiesicherheit thematisiert und Maßnahmen zur Erhöhung der Patientensicherheit gefordert. Daraufhin wurde der Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland erstellt. Das Ziel des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit 2008/2009 war es, eine Sicherheitskultur einzuführen, Informationen über Arzneimittel zu verbessern, Strategien zur Risikovermeidung zu finden und einzubinden sowie Forschungsprojekte in diesem Bereich anzustoßen [55]. Aktuell wird der 4. Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland umgesetzt. Ein Unterpunkt des aktuellen Plans für die Jahre 2016 bis 2019 widmet sich der Thematik der Medikationsfehler [56].

Möller und Aly definierten 2015 in der Arzneiverordnung in der Praxis einen Medikationsfehler als „[...] ein Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte. Medikationsfehler können jeden Schritt des

Medikationsprozesses betreffen und von jedem am Medikationsprozess Beteiligten, insbesondere von Ärzten, Apothekern oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes sowie von Patienten, deren Angehörigen oder Dritten verursacht werden.“[57]. Diese in Deutschland gängige Definition ähnelt anderen im amerikanischen und angelsächsischen Raum angewandten Definitionen [58–62]. Aronson et al. und auch die dänische Forschungsgruppe um Lisby verzichteten in ihren Definitionen im Vergleich zu Möller und Aly auf den Zusatz „vermeidbar“ [58,59,63,64].

Zahlreiche Studien belegen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Behandlungsfehlern und unerwünschten Arzneimittelereignissen bei Intensivpatienten [65–79]. Somit gehören Intensivpatienten zu einer besonderen Risikogruppe für das Auftreten von Medikationsfehlern [71,78,80]. Gründe für das vermehrte Auftreten von Fehlern auf der Intensivstation sind die besonderen Gegebenheiten in der Intensivmedizin. Die Behandlung der schwer kranken Patienten ist hochkomplex und geht in der Regel mit dem Einsatz einer Vielzahl von Medikamenten einher [65,67,68,71,72,74,75]. Kohn und Kollegen beschreiben eine Zunahme der Anzahl der Medikationsfehler mit der steigenden Anzahl der eingesetzten Medikamente [53]. Diese Besonderheiten der intensivmedizinischen Behandlung können zu einer erhöhten Arbeitslast, Stress und, je nach Personaleinsatz und Schichtsystem der jeweiligen Klinik, auch zu Schlafmangel beim medizinischen und pflegerischen Personal führen. Alle genannten Faktoren, wie in Abbildung 2 dargestellt, führen erwiesenermaßen zu Fehlern in der Patientenversorgung und damit auch zu Medikationsfehlern [69,71,74].

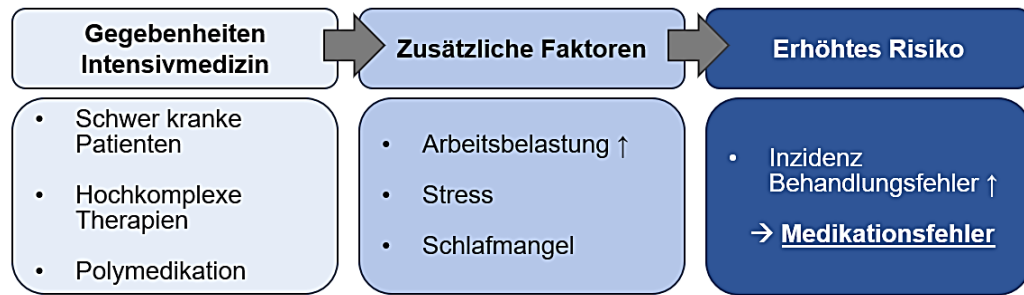


Abb. 2: Ursachen für erhöhtes Medikationsfehlerrisiko auf Intensivstation

Über die Prävalenz von Medikationsfehlern auf Intensivstationen gibt es international sehr unterschiedliche Zahlen. Die Angaben reichen von 36 gemeldeten Fehlern in 4645 Patiententagen über 82,5 Fehler in 1000 Patiententagen hin zu 132 Fehlern in 16,5 Patiententagen [77,81–83]. Kaushal und Kollegen fanden in einer Untersuchung mit einer gemischten Patientenpopulation, die hauptsächlich aus pädiatrischen Patienten bestand, 616 Medikationsfehler bei 10.778 überprüften Medikationen [80]. Die unterschiedlichen Häufigkeiten der Medikationsfehler können in den unterschiedlichen Methoden der Erfassung der Medikationsfehler, ihrer Definition, der Art der Intensivstationen und den unterschiedlichen Patientenkollektiven begründet sein. Die Datenlage deutet darauf hin, dass Intensivpatienten besonders für das Auftreten von Medikationsfehlern gefährdet sind. Valide Daten über die Inzidenz von Medikationsfehlern und den Einfluss sowie die Akzeptanz von pharmazeutischen Interventionen auf deutschen Intensivstationen sind bisher spärlich und nicht ausreichend dokumentiert [29,65,66,84].

Medikationsfehler lassen sich in unterschiedliche Fehlerarten unterteilen. Sie können in jeder Phase des Medikationsprozesses auftreten, im untersuchten Bereich der Intensivstation vor allem im Rahmen der Verordnung, Zubereitung oder Applikation (Abb. 3) [64,75].

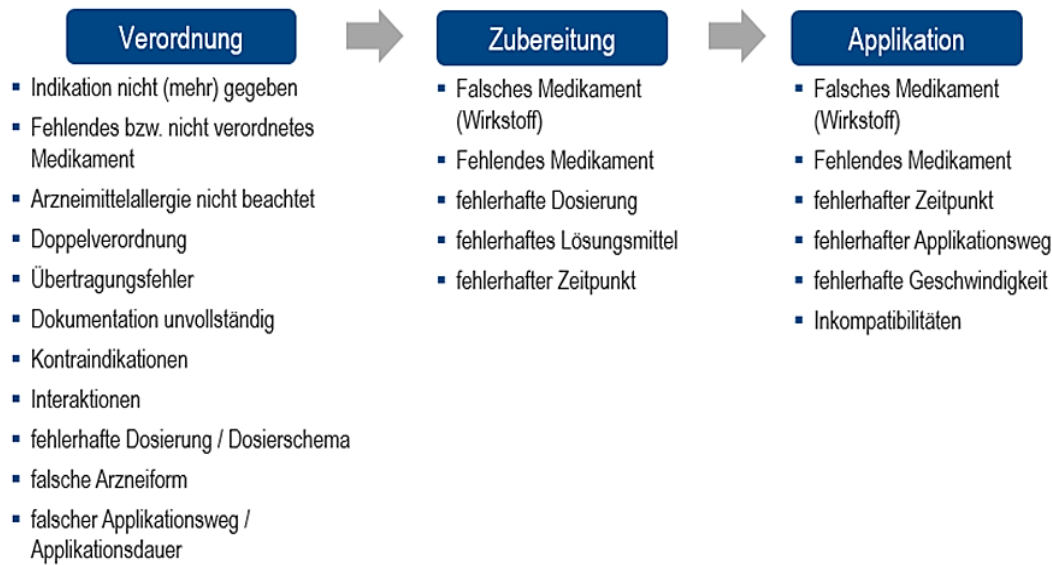


Abb. 3: Fehlerquellen im Medikationsprozess; Quelle: D. Meyn (2019) [85]

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie sind die Verordnungsfehler. Gemäß Abbildung 3 sind dies Fehler bezüglich der Indikation, Kontraindikationen, Dokumentationsfehler, Interaktionen, Dosierung, Arzneiform und angeordneten Arzneimittelapplikationsweisen. Die Fehler, die während der Prozesse der Zubereitung und Applikation auftreten, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Eine Studie von Bates et al. aus dem Jahr 1995 legt nahe, dass die schwerwiegendsten Medikationsfehler aus fehlerhaften Verschreibungen resultieren [86].

Auch in der im Jahr 2005 veröffentlichten Studie von Rothschild und Kollegen, die unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende Behandlungsfehler auf Intensivstation untersuchten, war die fehlerhafte Verordnung von Medikamenten eine der wesentlichen Ursachen für schwerwiegende Fehler. Die Autoren führten 78% der schwerwiegenden Behandlungsfehler auf Medikamente zurück [68].

Die Gründe für Medikationsfehler und pharmazeutische Interventionen auf Intensivstation in der internationalen Literatur betreffen häufig die Dosierungen und Indikationen [1,2,7,83,84,87–92].

1.2 Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler

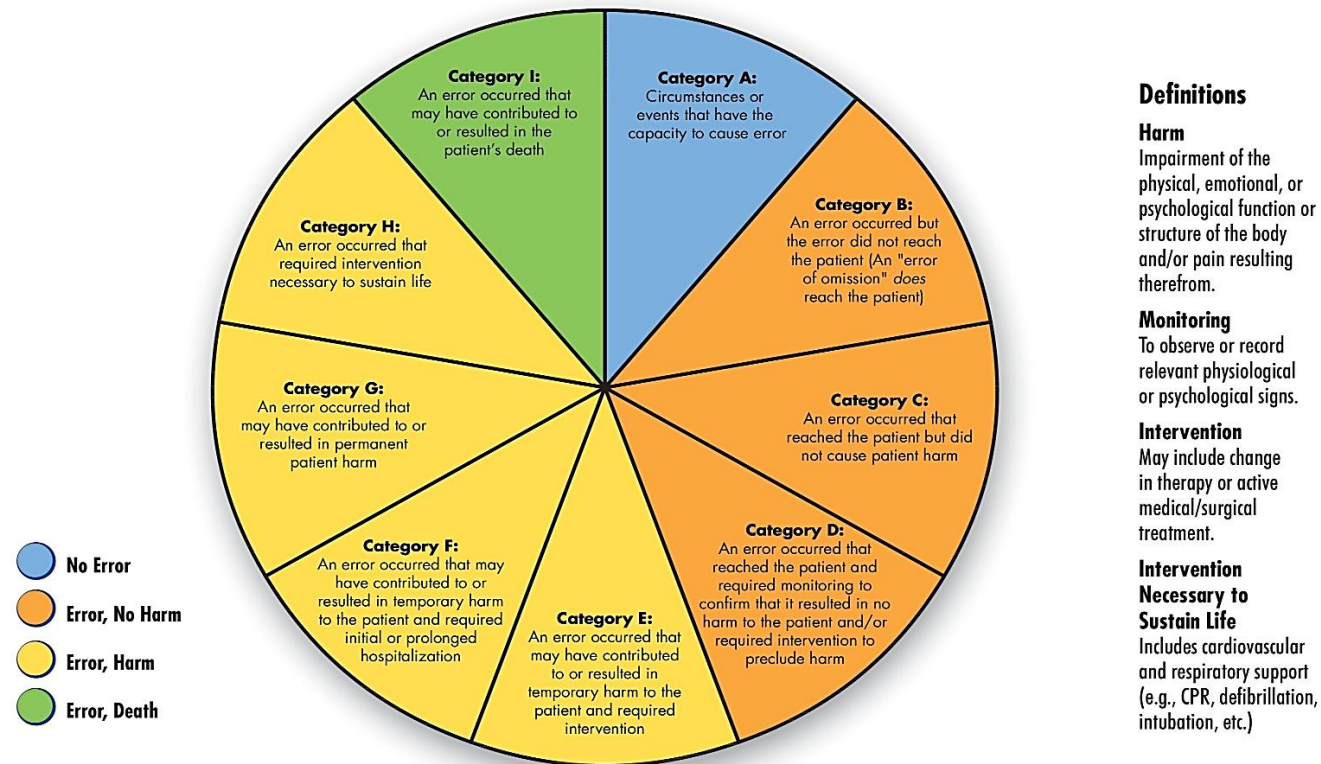
Bei der Untersuchung von Medikationsfehlern ist nicht nur die Häufigkeit ihres Auftretens entscheidend, sondern auch die Bewertung des Risikos, das für den einzelnen Patienten durch den aufgetretenen Fehler entsteht. Um neben der quantitativen Angabe auch eine qualitative Aussage machen zu können, ist eine Bewertung der Schwere und potenziellen Folgen der Medikationsfehler essenziell und stärkt die klinische Relevanz der Studienergebnisse [93].

Ein etabliertes System zur Klassifizierung des Schweregrades von Medikationsfehlern ist die Kategorisierung des NCC MERP (The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) [94]. Einige Studien haben bereits auf diese Klassifizierung zur Bestimmung des Schweregrades der Medikationsfehler zurückgegriffen [1,83,93,95]. Diese Klassifizierung berücksichtigt das gesamte Spektrum an Ausprägungen von Schäden, die dem Patienten aufgrund eines Medikationsfehlers zugefügt werden können (vgl. Abb. 4, S.11). Dabei werden bereits Umstände, die zu Fehlern hätten führen können, in einer Kategorie berücksichtigt, in der noch kein Fehler aufgetreten ist. Darüber hinaus folgen Fehlerkategorien von Fehlern ohne Schaden, über Fehler mit Schaden bis hin zur Kategorie Fehler mit Todesfolge. Andere Studien haben wiederum eigene Systeme zur Kategorisierung entwickelt, sodass die Ergebnislage bezüglich der Schweregrade der Medikationsfehler uneinheitlich ist [8,93,96,97].

Die Komplexität der intensivmedizinischen Behandlung und der aktuell behandlungsbedürftigen Erkrankungen sowie eventuell zusätzlich vorliegende Grunderkrankungen kommen erschwerend für eine objektive Bewertung der Schwere und klinischen Relevanz der Medikationsfehler hinzu. Eine Bewertung des Beitrags der einzelnen Einflussfaktoren zum Gesamtausgang der Behandlung über den vorliegenden Medikationsfehler hinaus ist für den jeweiligen Patienten

schwer abschätzbar. Außerdem müssen Bewertungen zum Schweregrad immer von einer oder mehreren Personen für den jeweils vorliegenden Fall vorgenommen werden. Unterschiedliche professionelle Erfahrungen und klinische Einschätzungen bilden dabei die Bewertungsgrundlagen. Bei der Untersuchung der Schweregrade von Medikationsfehlern kann dies eine Herausforderung darstellen.

NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors



© 2001 National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. All Rights Reserved.

* Permission is hereby granted to reproduce information contained herein provided that such reproduction shall not modify the text and shall include the copyright notice appearing on the pages from which it was copied.

PSF030K

Abb. 4: NCC MERP Index zur Kategorisierung von Medikationsfehlern; Quelle: <http://www.nccmerp.org> (2001)[94]
NCC MERP - The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention; CPR - Cardiopulmonary Resuscitation (Herz-Lungen-Wiederbelebung)

1.3 Antiinfektivafreie Tage

Eine weltweit drängende Problemstellung der letzten Jahre ist die zunehmende Resistenzbildung von pathogenen Keimen durch unsachgemäßen und übermäßigen Antibiotikagebrauch. Die World Health Organization bezeichnet die Resistenzen gegen Antibiotika als eine der größten Bedrohungen für die globale Gesundheit [98]. In einem Report an den Generalsekretär der Vereinten Nationen bezeichnet die „Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance“ die Antibiotikaresistenzen als globale Krise [99]. Dem gegenüber stehen wenige innovative Wirkstoffentwicklungen im Bereich der Antiinfektiva seitens der Forschung [100–102].

Eine im Jahr 2019 im The Lancet Infectious Diseases veröffentlichte Studie untersuchte die Belastung der Gesundheit durch multiresistente Erreger in der EU [103]. Betrachtet wurden unter anderem die sog. Disability-Adjusted Life-Years. Es handelt sich dabei um ein Konzept mit dem die Anzahl der Lebensjahre, die aufgrund von Morbidität und Mortalität nicht mehr beschwerdefrei verbracht werden, berechnet wird [104]. Die Autoren um Cassini kommen zu dem Schluss, dass die gesundheitliche Belastung in der EU durch multiresistente Erreger ebenso stark ist, wie die Belastung durch HIV, Tuberkulose und Influenza zusammen [103].

In Deutschland sind die Zahlen zur Entwicklung von Antibiotikaresistenzen inhomogen, wie die Daten der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert Koch-Institut belegen [105,106]. Die Daten für das Jahr 2017 zeigen unterschiedliche Trends, wonach sich die Resistenzlage für Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) tendenziell verbessert [106]. Die Resistenzen gegen Vancomycin bei *Enterococcus faecium* nehmen tendenziell zu [106]. Bei *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli* verbreiten sich die Resistenzen gegen die 3. Generation der

Cephalosporine. Analog dazu verhielt es sich mit den Anteilen der multiresistenten gramnegativen Stäbchen (MRGN) auf deutschen Intensivstationen. Bei *E. coli* und *K. pneumoniae* wurden im Zeitraum von 2008 bis 2014 steigende Anteile der 3MRGN verzeichnet [107]. Unter 3MRGN sind multiresistente gram-negative Stäbchen definiert, die gegen Leitsubstanzen der Antibiotikagruppen der Acylureidopenicilline, Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. Generation resistent sind [108]. Aktuellere Daten für die Jahre nach 2014 sind zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit beim Robert Koch-Institut nicht abrufbar [109].

Eine wichtige Maßnahme, die im Rahmen dieser Problemstellung ergriffen wurde, war die Einführung von Antibiotic Stewardship Programmen in deutschen Krankenhäusern [110]. Gesetzlich wurde dazu eine Grundlage durch die Novellierung des Infektionsschutzgesetzes in 2011 gelegt [111]. Die multiprofessionellen Teams sollen einen Beitrag zur maßvollen und gezielten Antibiotikatherapie leisten, indem bspw. hausinterne Leitlinien erstellt und Antibiotic Stewardship-Visiten oder Konsile durchgeführt werden [110,112–114]. Auch die Einführung von Apothekern auf Station kann eine Maßnahme zur Förderung der rationalen Antibiotikatherapie sein. Durch die Überprüfung der Therapie auf Leitlinien- und Resistogrammkonformität kann der Einsatz von Antiinfektiva optimiert werden. Internationale Studien zeigen die Vorteile in Bezug auf Mortalitäts- und Kostenreduktion sowie einem verringerten Auftreten von unerwünschten Arzneimittelereignissen durch eine Beteiligung von klinischen Pharmazeuten am antibiotischen Therapiemanagement [115–118].

Ziel dieser Maßnahmen ist eine rationale Antibiotikatherapie, die zweckmäßig, effizient, sicher und darüber hinaus auch wirtschaftlich sein sollte. Eine wichtige Maßnahme hierbei ist, die Therapiedauer der Antiinfektiva zu optimieren und nach dem Ansetzen einer antibiotischen Therapie diese immer wieder auf ihre Angemessenheit hin zu überprüfen. Eine zu lange Exposition der Patienten

gegenüber antiinfektiven Substanzen fördert u.a. das Auftreten von Resistenzen bei den Krankheitserregern und das Entstehen von *Clostridium difficile* assoziierten Diarrhoen [119,120].

In einer chinesischen Studie konnten Jiang und Kollegen, durch pharmazeutische Interventionen im Bereich der Antibiotika, die Kosten bei septischen Intensivpatienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren senken. Die Abnahme der Antibiotikakosten machte 34,7% des Rückgangs aus [121].

Bisher gibt es kaum Untersuchungen zum Einfluss pharmazeutischer Kurvenvisiten auf die Adäquanz der Antibiotikatherapie in Deutschland. Eine Studie von Weber et al. konnte eine signifikant verringerte Dauer der Antibiotikatherapie durch pharmazeutische Interventionen auf chirurgischen Normalstationen erzielen [118].

1.4 Liegedauer

Als Liegedauer wird in dieser Studie die Verweildauer eines Patienten auf einer Station oder in einem Krankenhaus bezeichnet. Je schneller bei einem Patienten die Genesung einsetzt und er verlegt oder entlassen werden kann, desto kürzer ist seine Liegedauer. In Deutschland wurde im Jahr 2003 durch das Gesetz zur Reform der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Gesundheitsreformgesetz von 2000) das Diagnosis Related Groups (DRG-) System zur Abrechnung der Behandlungskosten in Krankenhäusern eingeführt [122]. Hierbei werden Gruppierungen erstellt, in die unterschiedliche Prozeduren, Diagnosen, Patienten- und Behandlungscharakteristika einfließen. Diese Gruppen sind maßgeblich für die Vergütung der Behandlung. Eines dieser Charakteristika ist die Liegedauer der Patienten. Der Gesetzgeber hatte sich durch die Einführung dieser diagnosebezogenen Fallpauschalen u.a. zum Ziel gesetzt, dass sich die Liegedauer der Patienten im Krankenhaus verkürzt. Durch die zuvor pauschal abgerechneten sog. „tagesgleichen Pflegesätze“ wurden finanzielle Fehlanreize hin zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt der Patienten gesetzt, die durch diese Reform vermieden werden sollten [122]. Diese Änderung führte dazu, dass das Krankenhaus abhängig von der Behandlungsdauer Profit oder Verlust mit einem Patientenfall machen kann. Diagnosebezogene und abrechnungsrelevante obere und untere Grenzverweildauer und gestaffelte Beatmungsdauer bilden auch in diesem System Quellen für Fehlanreize, beispielsweise für individuell längere oder kürzere Verweil- und Beatmungsdauern [123].

Die diagnosebezogenen Fallpauschalen scheinen in Bezug auf die durchschnittliche Liegedauer ihren Zweck zu erfüllen. In Deutschland ist seit der Einführung des Fallpauschalen (DRG-) Systems zur Steigerung der Effizienz im Gesundheitssystem eine Fortsetzung des Trends hin zu einer verkürzten Verweildauer der Patienten im Krankenhaus zu erkennen [124]. Laut Zahlen des

Statistischen Bundesamtes hat sich die durchschnittliche Liegedauer von 8,9 Tagen (2003) auf 7,3 Tage (2017) verkürzt [125].

Die internationale Studienlage bezüglich des Einflusses pharmazeutischer Interventionen auf die Liegedauer ist uneinheitlich. Multicenter-Studien und Studien mit gezielten Konzepten zur Reduktion der Liegedauer konnten einen signifikanten Effekt nachweisen [10,115,126,127]. Andere Studien hingegen haben keinen signifikanten Unterschied durch pharmazeutische Interventionen auf die Liegedauer festgestellt [87,128,129] oder beobachteten sogar einen Trend zur Verlängerung der Liegedauer [1,8]. Die Autoren des Reviews von Kane et al. stützen sich auf Surrogatparameter, da die Liegedauer von diversen Maßnahmen beeinflusst werden kann. Dadurch wird die Herstellung eines unmittelbaren kausalen Zusammenhangs mit den pharmazeutischen Interventionen allein erschwert [130]. Die Vergleichbarkeit der Liegedauer in Deutschland mit der in anderen Ländern ist durch unterschiedliche Abrechnungs- und Vergütungssysteme beschränkt. Untersuchungen zum Einfluss eines klinischen Pharmazeuten auf die Liegedauer von Intensivpatienten in Deutschland lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Studie nicht vor.

1.5 Kosten

Im deutschen Gesundheitssystem steigen seit Jahren stetig die Ausgaben, wie Daten des Statistischen Bundesamts belegen [131]. Die jährlichen Kosten für Arzneimittel sind im Zeitraum von 2006 bis 2016 von € 39.738 Millionen auf € 55.078 Millionen gestiegen [132]. Derselbe Trend ist bei den Ausgaben für Krankenhäuser bemerkbar. In diesem Fall sind über den Zeitraum von 2011 bis 2016 die Kosten von € 77.004 Millionen auf € 92.519 Millionen angewachsen [133].

Bisher veröffentlichte internationale Daten belegen den wirtschaftlichen Nutzen von klinischen Pharmazeuten auf Station [2,4–6,11–13,115,134–136]. Die finanzielle Investition für den Einsatz eines klinischen Pharmazeuten wird um ein Vielfaches durch pharmazeutisch initiierte Therapieoptimierungen wieder eingespart [5,11]. Darüber hinaus zeigen internationale Daten einen Rückgang in der Liegedauer und dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit erhöhten Folgekosten verbunden sein können [12,115,134,135].

Für Deutschland ist die Datenlage zum pharmako-ökonomischen Nutzen klinischer Pharmazeuten auf Station begrenzt [118,137,138].

2 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Nutzen eines klinischen Pharmazeuten auf einer deutschen chirurgischen Intensivstation zu untersuchen. Es soll festgestellt werden, ob sich positive Einflüsse auf das Auftreten und die Schwere von Medikationsfehlern und somit die Arzneimitteltherapiesicherheit nachweisen lassen. Weiterhin sollen die Liegedauer, die rationale Antibiotikatherapie und ökonomische Aspekte ausgewertet werden. Die erhobenen Arzneimittel- und Personalkosten werden verglichen und die berechnete Kostendifferenz wird zeigen, ob klinische Pharmazeuten auf einer deutschen chirurgischen Intensivstation einen Beitrag zur Kostensenkung leisten können. Deskriptiv werden die pharmazeutischen Interventionen und die Medikationsfehler hinsichtlich ihrer Gründe, Akzeptanz und der erfolgten Maßnahmen ausgewertet.

2.1 Primäre Hypothese

Als primäre Arbeitshypothese wurde im Studienprotokoll festgelegt, dass die pharmazeutische Betreuung im Rahmen einer Kurvenvisite die Anzahl an Medikationsfehlern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant senkt.

2.2 Sekundäre Hypothesen

Darüber hinaus wurde postuliert, dass die pharmazeutische Betreuung im Rahmen einer Kurvenvisite, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die Anzahl klinisch potenziell relevanter Medikationsfehler und die Arzneimittelkosten senkt, die Anzahl der antiinfektivafreien Tage erhöht und die fiktive Liegedauer reduziert.

3 *Material und Methoden*

3.1 Studienentwicklung

Zur Entwicklung des Studienprotokolls wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt. Als vorrangige Grundlage für die Entwicklung des primären Endpunktes wurde die Studie von Klopotowska et al herangezogen [1]. Die Auswahl der Endpunkte berücksichtigt sowohl pharmazeutische als auch klinisch und betriebswirtschaftlich relevante Aspekte. Nach Festlegung der Endpunkte wurden Datenerhebungsbögen entwickelt, um alle nötigen Parameter erfassen zu können. Im Rahmen der statistischen Planung in Kooperation mit einem Diplom-Mathematiker wurden Bezugsgrößen und statistische Tests für die Endpunktparameter festgelegt. Die Entwürfe der Datenerhebungsbögen wurden entsprechend angepasst und die Ergebnisse der Studienplanung im Studienprotokoll zusammengetragen. Im November 2015 wurde ein Ethikantrag an die Landesärztekammer Hessen gestellt, welcher im Januar 2016, nach Änderungen, ein positives Votum erhielt. Die finalen Datenerhebungsbögen dienten als Grundlage für die Erstellung von Datenmatrizen im Statistikprogramm IBM SPSS Statistics®. Änderungen im Studienprotokoll wurden im weiteren Verlauf vorgenommen, sofern die praktische Umsetzung dies erforderte. Alle Änderungen wurden als Amendments zum Studienprotokoll bei der Ethik-Kommission eingereicht. Am 7. Dezember 2017 wurde die Studie retrospektiv im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS00013184) aufgenommen.

3.2 Studiendesign

Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von 14 Monaten und wurde in vier Phasen untergliedert. Es wurden eine Kontrollphase (P_0) mit angeschlossener Datenauswertung und zwei Interventionsphasen (P_1 und P_2) durchgeführt. Abbildung 5 stellt eine Übersicht über das Studiendesign dar. Die Studienphasen P_0 , P_1 und P_2 dauerten jeweils vier Monate. Die Datenauswertung von P_0 fand im Zeitraum von zwei Monaten statt. Die Interventionsphase P_1 wurde unterteilt in zwei Beobachtungszeiträume zu je zwei Monaten, $P_{1.1}$ und $P_{1.2}$.

P_0 Kontrolle ohne Intervention März - Juni 2016	Datenauswertung P_0 Juli - Aug. 2016	P_1 Kurvengvisite Sep. – Dez. 2016 $P_{1.1}$ $P_{1.2}$	P_2 Kurvengvisite +Visitenbegleitung Jan. – April 2017
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Datenerhebung der Kontrollphase nach Entlassung der Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ein Pharmazeut und der Studienleiter überprüfen Medikationsverordnungen der Kontrollgruppe nach Abschluss von P_0 um ethische Konflikte zu vermeiden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche Kurvengvisiten von zwei Pharmazeuten ▪ Unterteilung der Phase P_1 in zwei Hälften um potenzielle Lerneffekte der Ärzte zu erfassen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche Visitenbegleitung eines Pharmazeuten ▪ zusätzlicher Informationsaustausch und dadurch fragliche weitreichendere pharm. Einflussnahme

Abb. 5: Studiendesign

Die kontrollierte interventionelle Studie wurde in einem Kasseler Krankenhaus der Maximalversorgung durchgeführt. Untersucht wurde eine chirurgische Intensivstation mit zwölf Betten unter der Leitung der Klinik für AINS (Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie). Zum Zeitpunkt der Kontrollphase waren noch nie klinisch-pharmazeutische Dienstleistungen vor Ort auf der Station erfolgt.

Zusätzlich zu einem Oberarzt arbeiteten je Frühschicht zwei weitere Anästhesisten oder Assistenzärzte der Fachrichtungen Anästhesie oder Allgemeinchirurgie auf der Station. Monatlich rotierten neue Assistenten auf die Intensivstation und wurden durchschnittlich sechs bis zwölf Monate auf dieser Station eingesetzt. Die Personalfuktuation durch die Rotation der Assistenzärzte

erforderte eine kontinuierliche Schulung und Kommunikation der stationsinternen Arzneimittelstandards.

Durchgeführt wurde die Studie von zwei klinischen Pharmazeuten mit etwa je einem Jahr Erfahrung in der Durchführung pharmazeutischer Kurvenvisiten auf anderen Intensivstationen.

Die Patientenkurven mit den Arzneimittelverordnungen wurden von den Stationsärzten am Computer geschrieben und ausgedruckt. Änderungen und die Dokumentation des Behandlungsverlaufs wurden handschriftlich durchgeführt. Es stand zum Studienzeitpunkt kein Patientendatenmanagementsystem zur Verfügung.

3.2.1 P₀ - Kontrollphase

Für den Zeitraum von vier Monaten wurde montags bis freitags (Feiertage ausgeschlossen) überprüft, ob es zu Verlegungen auf der Intensivstation gekommen war. Bei der Verlegung eines in der Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Kopie der Intensivkurve auf der peripheren Station angefertigt. Zur Erfassung des Status quo wurden die Daten erst nach der Entlassung der Patienten erhoben und ausgewertet, um ethische Konflikte im Falle festgestellter Medikationsfehler zu vermeiden. Ein klinischer Pharmazeut überprüfte alle eingeschlossenen Medikationsverordnungen an Werktagen auf die zuvor definierten Kriterien für Medikationsfehler (vgl. Kap. 3.6.1; S.36ff.).

Potentielle Medikationsfehler wurden im Datenerhebungsbogen D (vgl. Kap. 3.6.2; Abb. 19; S.44) aufgenommen und in der Datenauswertungsphase mit dem Direktor der Klinik für AINS besprochen.

3.2.2 Datenauswertungsphase

Der Kontrollphase schloss sich eine zweimonatige Datenauswertungsphase an. Alle erfassten potenziellen Medikationsfehler, welche die definierten Kriterien erfüllten, wurden mit dem Direktor der Klinik für AINS nach Abschluss der Kontrollphase diskutiert. Bestand ein Konsens bezüglich des erfassten potenziellen Medikationsfehlers, wurde dieser als Medikationsfehler gezählt. Alle tatsächlichen Medikationsfehler wurden durch den Direktor der Klinik für AINS bezüglich ihrer klinischen Relevanz bewertet. Falls keine Einigung erzielt werden konnte, wurden externe Experten für AINS, Innere Medizin, Nephrologie, Mikrobiologie und Neurologie für den speziellen Fall hinzugezogen.

Auf Basis der erfassten Medikationsfehler wurden Arzneimittelstandards weiterentwickelt, die in den folgenden Interventionsphasen als Leitlinien dienen. Als Quellen für diese Standards wurden aktuelle Studien, die Leitlinien der Fachgesellschaften und die Fachinformationen der Hersteller herangezogen. Das retrospektive Vorgehen in der Kontrollphase war erforderlich, um ethische Konflikte und einen eventuellen Lerneffekt durch Informationsweitergabe durch den Chefarzt zu vermeiden.

3.2.3 Interventionsphasen

Während der Interventionsphasen überprüfen von Montag bis Freitag zwei klinische Pharmazeuten die verordneten Medikationen hinsichtlich potenzieller Medikationsfehler. Aspekte denen besondere Beachtung zukam sind in Tabelle 1 aufgeführt.

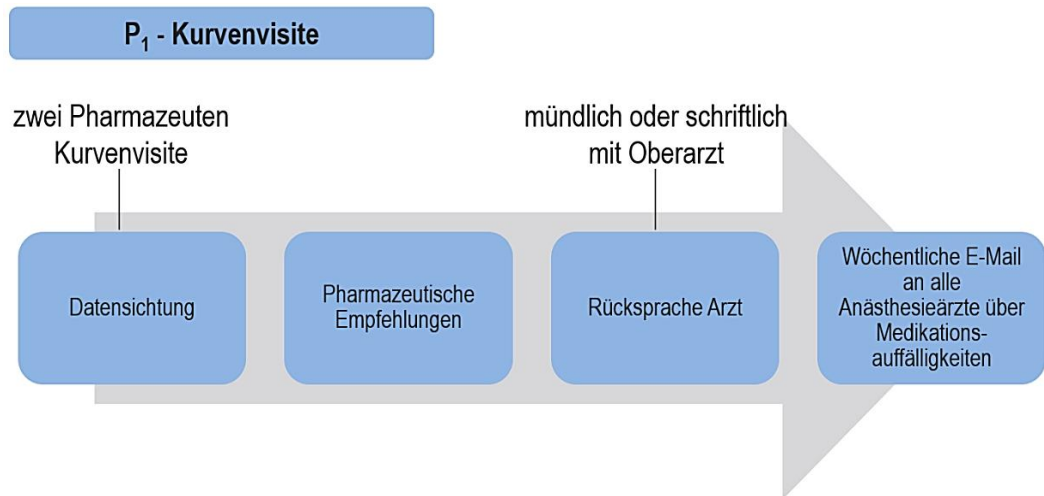
Tabelle 1: Kriterien zur Medikationsüberprüfung während der pharmazeutischen Kurvenvisite

Indikation	Besteht (noch) eine (klare) Indikation?
	Wurde die am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation verordnet?
	Wurde das am besten geeignete Arzneimittel für die Indikation verordnet?
	Besteht eine therapiebedürftige Indikation, für die keine Medikamente verordnet wurden?
	Wurden alle Hausmedikationen, die auf der Intensivstation fortgeführt werden sollten, verordnet?
	Einhaltung der hausinternen Standards
Applikation	Wurde die Applikationsart fehlerhaft verordnet?
	Wurde die Applikationsdauer fehlerhaft verordnet?
Dosierung	Wird die Einzel- und/oder die Gesamtdosis und/oder die Kumulativedosis nicht überschritten unter Berücksichtigung besonderer pharmakokinetischer Aspekte? von Intensivpatienten?
	Wurden Dosis und Dosierintervall entsprechend den kinetischen Parametern optimal gewählt?
	Ist der verordnete Dosierzeitpunkt in Hinblick auf Resorption, Wirkung, Nebenwirkungen optimal gewählt?
	Ist die Dosis an Leberfunktion, Nierenfunktion, Gewicht angepasst?
	Wurden, sofern erforderlich, ein Therapeutisches Drug Monitoring oder Laborkontrollen durchgeführt?
Kontraindikationen	Wurden Kontraindikationen nicht beachtet?
	Traten absolute (auch für die intensivmedizinische Überwachung geltende) Kontraindikationen auf?
	nicht Beachtung anamnestisch bekannter Arzneimittelallergien
	Wurden Arzneimittel verordnet, die prä-operativ pausiert werden müssten?
	Interaktionen
	Doppelverordnungen
	unvollständige/fehlerhafte Dokumentation
	Wurde das am besten geeignete Arzneimittel bezüglich der Kosten verordnet?

3.2.3.1 P₁ – Interventionsphase 1

Zwei klinische Pharmazeuten überprüften werktäglich die Kurven der Patienten auf der Intensivstation und standen für pharmazeutische Fragestellungen zur Verfügung (s. Abb. 6, S.25). Potenzielle Medikationsfehler entsprechend der festgelegten Kriterien wurden auf dem Formblatt „Pharmazeutische Kurvenvisite“ (vgl. Abb. 18; S.44) dokumentiert. Nachdem beide Pharmazeuten die Kurvenvisite beendet hatten, trugen sie die aufgeführten potenziellen Medikationsfehler zusammen und diskutierten sie. Die Zusammenfassung der potenziellen Medikationsfehler besprachen sie danach mit dem diensthabenden Oberarzt oder hinterlegten sie in seinem Fach. Stimmte der Oberarzt den potenziellen Medikationsfehlern zu, wurde der Medikationsfehler statistisch gezählt und korrigiert. Einmal wöchentlich erfolgte eine Diskussion der aufgetretenen Medikationsfehler mit den Ärzten und alle Dienstärzte der Station und der Abteilung für AINS erhielten per E-Mail ein schriftliches Resümee (Beispiel siehe Abb. 7; S.25).

P₁ wurde unterteilt in zwei Beobachtungszeiträume (P_{1.1} und P_{1.2}), um einen möglichen Lernprozess nachweisbar zu machen (s. Abb. 5; S.20). Besonderes Augenmerk lag bei der Kurvenvisite auf der Umsetzung der Arzneimittelstandards, Dosisanpassungen an Nieren- und Leberinsuffizienz (DANI/DALI) und die Weiterführung erforderlicher Hausmedikation auf Intensivstation.

Abb. 6: Ablauf Interventionsphase P₁

Sehr geehrte Ärzte der C61,		10.04.2017
folgende Medikationsauffälligkeiten wurden in der vergangenen Woche beobachtet:		
Medikationsauffälligkeit	Häufigkeit [Anzahl Verordnungszeilen]	
Heparindosis nach pTT wurde nicht angepasst	2x	
Angaben links und rechts der Kurve stimmen nicht überein (Kreuze falsch gesetzt)	2x	
Keine weiteren Abführmaßnahmen ergriffen bei Patienten, die unter Movicol >3 Tage keinen Stuhlgang hatten	2x	
Humanalbumin: keine Substitution trotz niedrigem Spiegel und Ödemen	2x	
Bisoprolol pausiert bei instabilem Kreislauf unter NA und Dobutamingabe	1x	
Ramipril Pause während NA läuft	1x	
Tamsulosin (Hausmedi) pausiert bei niedrigem RR und Noradrenalingabe	1x	
Macrogol fehlt; keine Kontraindikationen	1x	
Magnesium oral nicht mehr indiziert, nachdem Patient mehrfach abgeführt hat	1x	
Melperon (Hausmedi) pausiert bei RASS -5	1x	
Meropenemdosis bei sich erholender Nierenfkt. nicht wieder erhöht	1x	
Ranitidin als Magenschutz fehlt bei nicht beatmetem Patienten mit gleichzeitiger Glucocorticoideinnahme, bei noch nicht voller enteraler Ernährung oder weiteren Risikofaktoren	1x	
Simeticon nicht mehr indiziert, läuft seit Tagen in Kurve, obwohl aktuell keine Blähungen mehr	1x	
Natriumspiegel >150 mmol/l, keine weiteren Maßnahmen ergriffen	1x	
Spironolacton bei Na <140 mmol/l nicht mehr indiziert, abgesetzt	1x	
Voriconazol i.v. zu geringe Loading Dose (loaden mit 2x6mg/kg KG, Erhaltungsdosis: 4mg/kg KG i.v.)	1x	

Abb. 7: Beispiel für eine an die Ärzte versandte Email mit Medikationsauffälligkeiten;
 C61 – Studienstation; ITS – Intensivstation; NA – Noradrenalin; pTT – partielle
 Thromboplastinzeit; RASS – Richmond Agitation Sedation Scale; RR – Riva Rocci (Blutdruck)

3.2.3.2 P₂ – Interventionsphase 2

Zusätzlich zu den Abläufen und Maßnahmen aus Phase P₁ nahm ein klinischer Pharmazeut montags bis freitags (Feiertage ausgeschlossen) an der Visite der Ärzte teil. Durch die Visitenteilnahme erhielt der klinische Pharmazeut zusätzliche Informationen über die Patienten und weitere geplante therapeutische Maßnahmen und Diagnostik (s. Abb. 8). Darüber hinaus wurden durch die klinischen Pharmazeuten während der Visite wichtige Informationen zu aktuellen Medikationsfehlern mündlich weitergegeben und im Rahmen der Visite diskutiert.

P₂ wurde konzipiert, um festzustellen, ob die zusätzlich gewonnenen und ausgetauschten Informationen aus der Visite einen weiteren Einfluss auf den Nutzen der klinischen Pharmazeuten haben. Die Ergebnisse der Phase P₂ wurden mit denen aus Phase P₁ verglichen, um den möglichen Zusatznutzen aus der Visitenbegleitung erfassen zu können.



Abb. 8: Ablauf Interventionsphase P₂

3.3 Patientencharakteristika

Zum Vergleich der Patientengruppen wurden Daten zu den einzelnen Patienten erfasst. Neben der Patientenidentifikationsnummer (Pat-ID), dem Alter, Geschlecht und der Anzahl der Medikamente bei Aufnahme auf der Intensivstation wurden Parameter zur Nieren- und Leberfunktion, zur Mortalitätswahrscheinlichkeit und zur Beatmung erhoben, sowie die Anzahl der überprüften Tage, die Liegedauern inklusive der definierten fiktiven Liegedauer und der antiinfektivafreien Tage. Die gesammelten Daten wurden in Datenerhebungsbogen A zusammengetragen (s. Abb. 9; S 28). Alter, Geschlecht und die Anzahl der Medikamente bei der Aufnahme auf der Intensivstation wurden der Kurve entnommen. Die Laborwerte zur Beurteilung der Nieren- und Leberfunktion konnten im Laborprogramm Lauris® eingesehen werden. Die Liegedauern der Patienten auf der Studienstation, anderen Intensivstationen und die Gesamtaufenthaltsdauer konnten aus dem Krankenhausinformationssystem medico® entnommen werden. Angaben zur Mortalitätswahrscheinlichkeit in Form des SAPS II und Beatmung konnten dem Arztbrief bei Verlegung oder der Epikrise entnommen werden. Die Anzahl der überprüften Patiententage und der antiinfektivafreien Tage wurden aus dem für jeden Patienten separat angelegten Datenerhebungsbogen C übernommen (s. Abb. 10; S 29).

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie ITS
Studiennummer:7111

Datenerhebungsbogen A

Patienten-ID	Alter bei Aufnahme	Geschlecht	Anzahl Gesamt-medikamente bei Aufnahme C61	Nierenersatzverfahren während C61 Aufenthalt [ja/nein]	Akute Nierenschädigung (AKIN 1-3) bei Aufnahme [ja/nein]	Akute Nierenschädigung (AKIN 1-3) für ≥ 3 Tage während C61-Aufenthalt [ja/nein]	Gesamtbilirubin > 5 mg/dl ODER GPT > 100 U/l während Aufenthalt C61 [ja/nein]
1							

Patienten-ID	SAPS II	Intubiert [Tage]	Anzahl gemonitorter Tage	Tatsächliche Liegedauer C61 [Tage]	Tatsächliche Liegedauer auf allen Intensivstationen [Tage]	Tatsächliche Gesamtliegedauer [Tage]	Anzahl antibiotikafreier Tage	Fiktive Liegedauer
1								

Abb. 9: Datenerhebungsbogen A zur Erfassung der Patientencharakteristika, der antiinfektivafreien Tage und der fiktiven Liegedauer;
C61 – Studienstation (Intensivstation); AKIN - Acute Kidney Injury Network; GPT – ALAT(Alanin-Aminotransferase); SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II; Patienten-ID - Patientenidentifikationsnummer

Gesundheit
Nordhessen
Holding AG

Studie ITS

Studennummer: 7111

Datenerhebungsbogen C

Patienten-ID:

gemonitorter Patiententag	Anzahl angeschauter Medikationen	Anzahl arzneimittel- bezogene Probleme[E]	Anzahl Medikations- fehler/ [F] optimierungen	Mikrobiol. Konsil [ja/nein]	Antibiose [ja/nein]

*Abb. 10: Datenerhebungsbogen C;
Patienten-ID - Patientenidentifikationsnummer*

3.3.1 Simplified Acute Physiology Score II

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) wurde erhoben, um die Erkrankungsschwere der Patientenkollektive zwischen den Studienphasen zu vergleichen. Der SAPS II ist ein etabliertes Bewertungssystem, um die Krankenhausmortalität eines Patienten einzuschätzen [139]. Für jeden auf der Intensivstation aufgenommenen Patienten wurde der SAPS II Wert erhoben. In die Berechnung dieses Scores fließen Parameter des Aufnahme-, Untersuchungs- und Laborbefundes ein (s. Tabelle 2), darunter auch die Glasgow Koma Skala (GCS) als Bewertungssystem für den Bewusstseinszustand eines Patienten [140] und der Horovitz-Index [141] ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) als Lungenfunktionsparameter. Bei PaO_2 handelt es sich um den Sauerstoffpartialdruck im Blut, bei FiO_2 um die Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft. Je höher die Punktzahl des SAPS II ausfällt, desto höher ist die Mortalitätswahrscheinlichkeit des Patienten.

Tabelle 2: Parameter des SAPS II nach Gall et al., 1993[139].

Befund	Parameter	Ausprägung
Aufnahme	Alter	[Jahre]
	Aufnahme auf Intensivstation	Geplant chirurgisch
		Medizinisch
		Ungeplant chirurgisch
	Vorerkrankungen	Metastasierendes Karzinom
		Maligne hämatologische Erkrankung
		AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
	GCS[140]	[Score 0-15]
Untersuchung	Herzfrequenz	[bpm]
	Blutdruck	[systolisch; mmHg]
	Temperatur	[°C]
	Urinausfuhr	[L/Tag]
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	[mmHg/- nur bei Beatmung/Pulmonalkatheter]
Labor	Harnstoff	[mg/dl]
	Leukozyten	[$10^3/\text{mm}^3$]
	Kalium	[mmol/L]
	Natrium	[mmol/L]
	Hydrogencarbonat	[Serum – mEq/L]
	Bilirubin	[mg/dl]
Gewertet werden die jeweils schlechtesten Werte im 24 Stunden Zeitraum seit dem zur Aufnahme führenden Ereignis.		

3.3.2 Nierenfunktion

Zur Beurteilung der Nierenfunktion der Patienten wurde das Acute Kidney Injury Network (AKIN)-Stadium ermittelt [142]. Anhand der Beurteilung des Serum-Kreatinins und der Urinausfuhr wurde das Stadium des akuten Nierenversagens eingeteilt (s. Tabelle 3).

Dabei wurde erfasst, ob zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation eine akute Nierenschädigung vorlag und ob während des Aufenthaltes auf Station für mindestens drei Tage ein akutes Nierenversagen nach AKIN Stadium I-III auftrat.

Tabelle 3: Einteilung der AKIN-Stadien nach Mehta et al., 2007 [142]

AKIN-Stadium	Serum-Kreatinin-Kriterium	Urin Ausscheidungs-Kriterium
I	1,5- bis 2-facher Anstieg bezogen auf den Basiswert oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dL	$<0,5$ mL/kg/h für 6 h
II	2- bis 3-facher Kreatinin Anstieg bezogen auf den Basiswert	$<0,5$ mL/kg/h für 12 h
III	> 3 -facher Kreatinin Anstieg bezogen auf den Basiswert oder Serum-Kreatinin > 4 mg/dL mit akutem Anstieg $\geq 0,5$ mg/dL	$<0,3$ mL/kg/h für 24 h oder Anurie für 12 h

Als Basiswert für die Berechnung des AKIN-Stadiums diente der erste erfasste Kreatinin Wert nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation und die Urinausscheidung der ersten 24 Stunden des Aufenthaltes. Die Erfüllung eines der beiden Kriterien war ausreichend für die Einteilung in ein bestimmtes AKIN-Stadium. War das Gewicht des Patienten unbekannt, wurde bei weiblichen Patienten ein Gewicht von 70 kg, bei männlichen Patienten 80 kg als Berechnungsgrundlage gewählt. Eine Gabe von Furosemid wurde bei der Beurteilung des AKIN-Stadiums, entsprechend der aufgeführten Kriterien, nicht berücksichtigt. Sobald der Patient ein Nierenersatzverfahren erhielt, galt dieser Tag als ein Tag mit akuter Nierenschädigung. Weiterhin wurde erhoben, ob der Patient während seines Aufenthaltes auf der Intensivstation ein Nierenersatzverfahren erhalten hatte und ob dieses für länger als drei Tage erforderlich war.

3.3.3 Leberfunktion

Die Leberfunktion der aufgenommenen Patienten wurde zum Aufnahmezeitpunkt anhand des Alanin-Aminotransferase (ALAT) -Spiegels und des Gesamtbilirubins bewertet. Als Leberinsuffizient bei Aufnahme wurden Patienten mit einem Gesamtbilirubin von mindestens > 5 mg/dL oder ALAT > 100 U/L eingestuft und gekennzeichnet.

3.3.4 Beatmung

Für jeden eingeschlossenen Patienten wurde die Dauer der invasiven Beatmung (über einen Tubus oder eine Tracheotomie) und die Gesamtbeatmungsdauer während des Aufenthaltes auf der Intensivstation erhoben. Es wurden hierbei ganze Tage im Zeitraum von 14 Uhr am ersten Tag bis 14 Uhr am Folgetag gezählt. In die Gesamtbeatmungsdauer flossen auch nicht invasive Beatmungsformen ein, wobei die Beatmung beispielsweise über eine Mund-Nasen-Maske erfolgte [143].

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Montags bis freitags wurden durch einen klinischen Pharmazeuten alle Aufnahmen und Entlassungen auf der Studienstation überprüft. Jeder aufgenommene Patient erhielt eine Pat-ID. Um diese Patienten von der Aufnahme bis zu ihrer Entlassung verfolgen zu können, erfolgte eine Dokumentation des Namens, des Geburtsdatums und der Pat-ID in einer geschützten Excel-Tabelle. Nach der Entlassung wurden die entsprechenden Patienten aus der Tabelle gelöscht. Eingeschlossen waren alle Kurven von Patienten, die zum Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation 18 Jahre oder älter waren, sofern sie für mindestens 24 Stunden an einem Werktag behandelt wurden. Kurven von Patienten < 18 Jahren waren aus der Studie ausgeschlossen. Aus ethischen Gründen erfolgte auch bei diesen Kurven eine Überprüfung auf Medikationsfehler. Dort festgestellte Medikationsfehler wurden mit den Ärzten besprochen, aber nicht statistisch gezählt.

Wurden von der Station entlassene Patienten innerhalb von 72 Stunden wieder auf der Station aufgenommen, blieben ihre Kurven in der Studie eingeschlossen. Abbildung 11 veranschaulicht die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Liegedauer.

Es wurden auch die Kurven von Patienten ausgeschlossen, die nur zur Überwachung aufgenommen waren sowie die von Palliativpatienten mit Therapiebegrenzung. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine unvollständige Dokumentation, sodass Kurven, die nicht werktags über 24 Stunden vollständig geführt waren und Kurven bei denen mindestens 5% der Behandlungsdokumentation fehlten, ausgeschlossen wurden.

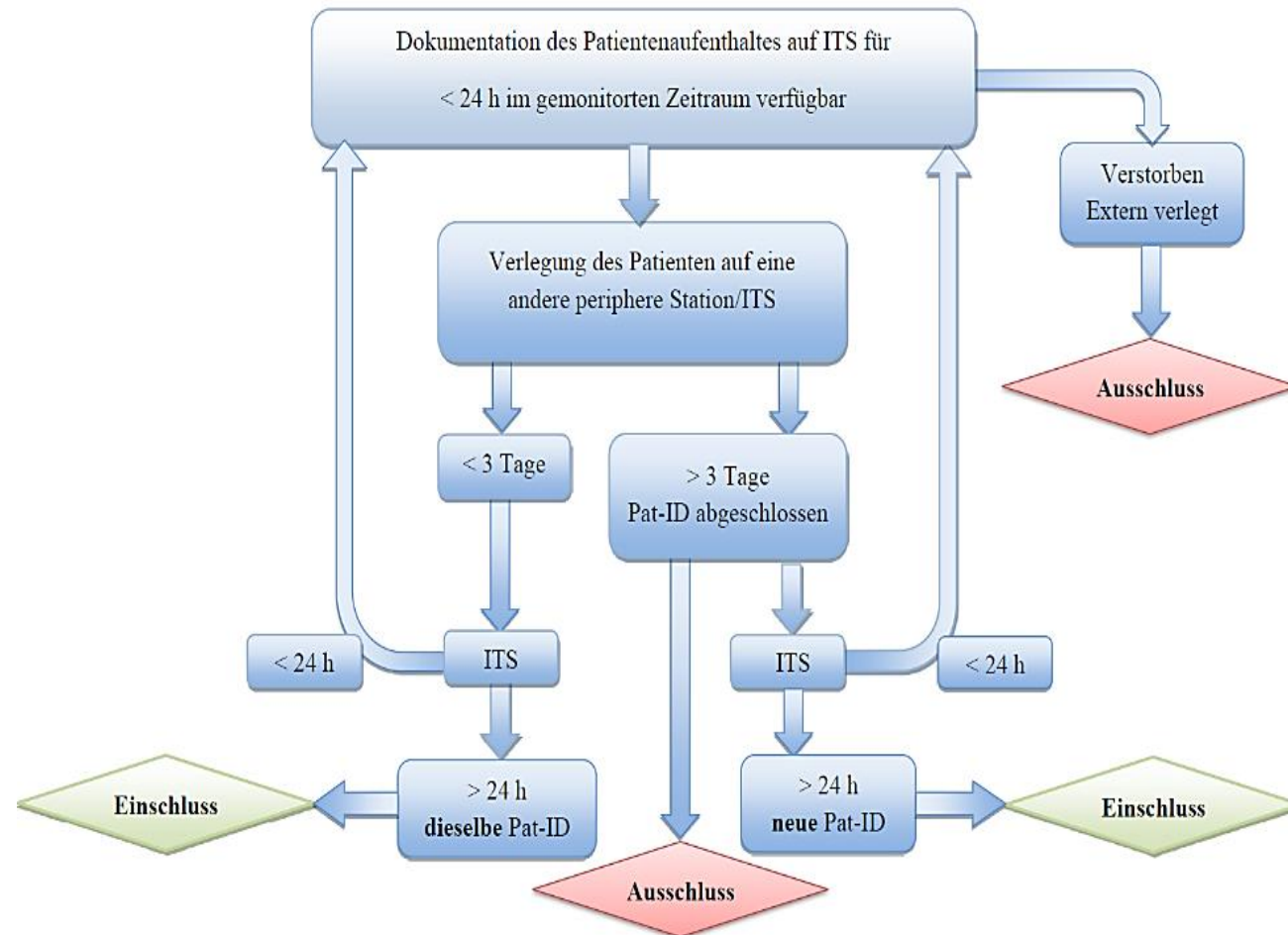


Abb. 11: Entscheidungsmatrix Ein- und Ausschluss bezüglich der Liegedauer
ITS - Intensivstation; Pat-ID - Patientenidentifikationsnummer

3.5 Ausgeschlossene Medikamente

Bei den durchgeführten Visiten wurden alle verordneten Medikamente überprüft. Ausgeschlossen bei der Wertung der Medikationsfehler wurden:

- pausierte Medikamente
- Medikamente, die über einen Periduralkatheter verabreicht wurden
- Sekretolytika (Acetylcystein; Ambroxol, isotone Kochsalzlösung zu Verneblung)
- Insulin (Blutzuckermanagement oblag innerhalb definierter Grenzen den Pflegekräften)
- Polyhexanid zur MRSA Dekontamination
- Mupirocin Nasensalbe
- Xylometazolinhydrochlorid Nasentropfen
- Infusions-, Trägerlösungen und Volumenersatzmittel wie Glucose 5%, Glucose 40%, isotone Kochsalzlösung, Structolipid®20%, Sterofundin®, Aminosteril®10%, Normofundin®, Natriumhydrogencarbonatlösung

Aus ethischen Gründen wurden potenzielle Medikationsfehler bezüglich der o.g. Medikamente mit den diensthabenden Ärzten oder der Pflege besprochen.

3.6 Endpunkte

Die Auswahl der Endpunkte erfolgte sowohl nach patientenrelevanten als auch nach wirtschaftlichen Kriterien. Ziel war es darzulegen, in welchen Punkten ein klinischer Pharmazeut einen positiven Einfluss auf die Arzneimitteltherapiesicherheit und das Behandlungsergebnis hat und welchen Kosten und potenziellen Einsparungen dieser zusätzliche Nutzen gegenübersteht. Der primäre Endpunkt ist die Anzahl der erfassten Medikationsfehler bezogen auf die Anzahl der überprüften Medikationszeilen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Sekundäre Endpunkte sind die Anzahl der als klinisch potentiell relevant bewerteten Medikationsfehler, die Anzahl der antiinfektivafreien Tage, eine fiktive Liegedauer (Definition siehe Kapitel 3.6.6; S.52) sowie die Arzneimittel- und Personalkosten.

3.6.1 Definition der Medikationsfehler

Entscheidend für die Vergleichbarkeit, Aussagekraft und professionsübergreifende Relevanz der Studie ist die Definition der Medikationsfehler. Es wurden daher die Kriterien nach der Datenbank DokuPIK (Dokumentation pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus) des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) herangezogen und präzisierende Punkte hinzugefügt (s. Tabelle 4; S. 37) [144,145]. Das retrospektive Design der Kontrollphase der Studie bedingt eine Begrenzung der untersuchten Medikationsfehler auf ärztliche Verordnungsfehler. Eine Studie von Bates und Kollegen hat gezeigt, dass Fehler, die zu einem unerwünschten Arzneimittelereignis führen, am häufigsten während der Verordnung und Applikation auftreten [146]. Fehlerhafte Zubereitungen und Applikationsfehler konnten aufgrund des Studiendesigns nicht bewertet werden, sodass pflegerische Fehler ausgeschlossen wurden (s. Abb. 12, S.37).

Tabelle 4: Kriterien für Medikationsfehler basierend auf DokuPIK [145].

Kategorie	Medikationsfehler nach DokuPIK
Arzneimittel	(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben
	(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet
	Arzneimittelallergie oder anamnestiche Faktoren nicht berücksichtigt
	Doppelverordnung
	Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation
	Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation
	Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft
	Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte, fehlt
Anwendung	Verordnete Applikationsart
	Verordnete Applikationsdauer
	Inkompatibilität/falsche Zubereitung angeordnet
	Arzneimittel nicht auf orale Darreichungsform umgestellt
Dosierung	(Fehlende) Dosisanpassung (an Organfunktion)
	(Fehlerhafte) Dosis
	(Fehlerhaftes) Dosisintervall
	Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt/nicht beachtet
	Unnötige Laborkontrolle durchgeführt
	Inadäquate Behandlungsdauer für die Indikation
	Kontraindikation
	Keine Pause von AM, die prä-OP pausiert werden müssen
	Interaktionen
AM – Arzneimittel; DokuPIK – Dokumentation pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus; OP – Operation; TDM – therapeutisches Drug-Monitoring	

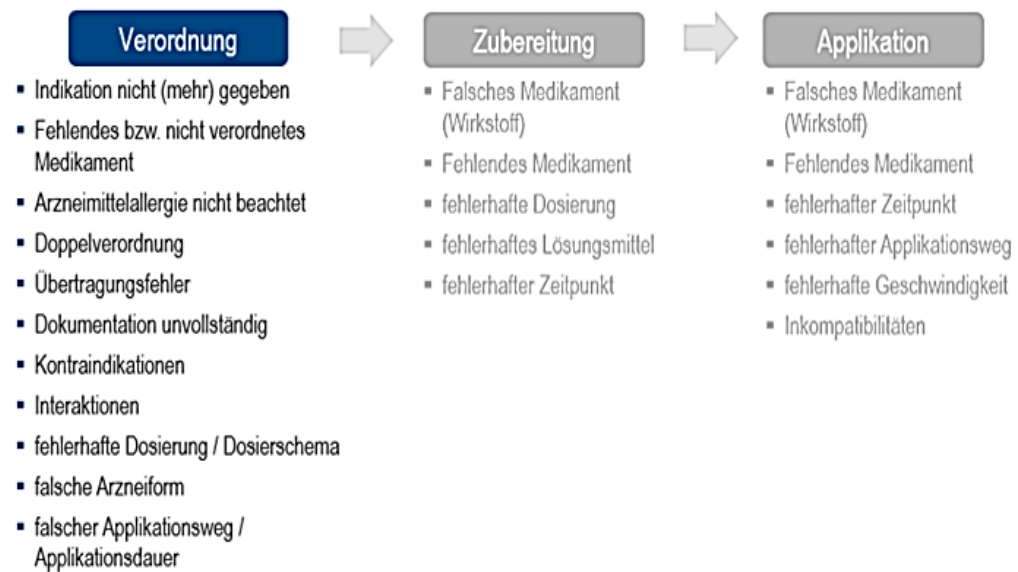


Abb. 12: Fehlerquellen im Medikationsprozess; modifiziert nach D. Meyn 2019 [85].

Potenzielle Medikationsfehler, die den Kriterien angelehnt an die Datenbank DokuPIK aus Tabelle 4 entsprachen, wurden als Medikationsfehler gezählt, wenn der zuständige Chef- oder Oberarzt dem zustimmte.

Unbegründetes Abweichen von den internen Arzneimittelstandards und SOPs (Standard Operating Procedures) (s. Abb. 13, S. 39 - Abb. 16, S.42) wurde ebenfalls als Medikationsfehler gezählt. Ein Konsens zwischen den klinischen Pharmazeuten und den zuständigen Ärzten (Chefarzt [P₀] /Oberarzt [P₁/P₂]) war notwendig, um einen Medikationsfehler in die statistische Zählung aufzunehmen. Dieses Vorgehen gewährleistete, dass eine klinische Relevanz bei der Erfassung der Fehler gegeben ist.

Trat der Fall ein, dass nach DokuPIK in Berufung auf die Fachinformation der Hersteller ein Fehler vorlag, dieser jedoch durch einen Arzneimittelstandard oder eine SOP (Standard Operating Procedure), basierend auf dem aktuellen Stand der Intensivmedizin, legitimiert war, wurde kein Fehler gezählt. In Tabelle 5 sind zur Verdeutlichung Beispiele für diese Fälle zusammengetragen.

Tabelle 5: Beispiele für Entscheidungsfindung Medikationsfehler

Problemstellung	DokuPIK – Fachinformation	SOP
Kontinuierliche Verabreichung von Betalaktam-Antibiotika	Medikationsfehler – off-label use	<u>Kein Medikationsfehler</u> – aktueller Forschungsstand
Keine Loadingdosis vor Initiierung von kontinuierlicher Gabe von Betalaktam-Antibiotika	Kein Medikationsfehler	<u>Medikationsfehler</u> – aktueller Forschungsstand
Anwendung von Levosimendan bei einer GFR < 30mL/min	Medikationsfehler – Kontraindikation	<u>Kein Medikationsfehler</u> – da Mangel an suffizienten Therapiealternativen
Dosierung Sucralfat	Medikationsfehler – max. 6g/Tag	<u>Kein Medikationsfehler</u> – 3x3g /Tag[147]
DokuPIK - Dokumentation pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus; GFR – glomeruläre Filtrationsrate; SOP – Standard Operating Procedure;		

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Arzneimittelstandards der anästhesiologischen Intensivmedizin

Stand: 12/16

Wirkstoffklasse / Indikationsgebiet	Standard
Amiodaron	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vor Beginn TSH, T₃ und T₄ bestimmen
Delirtherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Haloperidol i.v. (max. 6mg/d) ▪ CAVE Parkinsonpatienten
Enoxaparin i.v.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thromboembolieprophylaxe ohne erhöhte Blutungsgefährdung ▪ 20-40mg Bolus, danach initial 40mg/24h ▪ nach Anti-Xa-Spiegel ggf. auftitrieren ▪ Anti-Xa-Abnahme montags und donnerstags → Ziel: 0,1-0,3
Humanalbumin (Substitution bei Hypalbuminämie)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bei kritisch Kranken mit niedrigem Albuminspiegel (<2000mg/dl) UND klinischer Symptomatik (periphere Ödeme)⁵ ▪ bei Albuminspiegeln >2000mg/dl Substitution nach Rücksprache OA ▪ 3x100ml 20% für 3 Tage
Hydrocortison (schwerer septischer Schock)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indikation gegeben bei Noradrenalinindosen von 1,5-2mg/h sowie bei Terlipressingabe ▪ Indikation erwägen bei Noradrenalinindosen >1mg/h ▪ 200mg/24h kontinuierlich³ ▪ Dosis nach klinischem Ansprechen ausschleichen
Metoclopramid (Prokinetikum)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ max. 3x10mg/d¹ ▪ DANI: GFR 15-60 ml/min: max. 15mg/d¹ GFR < 15 ml/min: max. 7,5mg/d¹ CVVH: max. 20mg/d² ▪ CAVE Parkinsonpatienten
Pantoprazol (akute obere GI-Blutung)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 80mg Bolus⁴ ▪ danach 200mg/50ml Perfusor mit 2ml/h (8mg/h) für max. 72h⁴ ▪ weiter mit 2x40-80mg nach Magen-pH-Wert max. 1 Woche <ul style="list-style-type: none"> - Start mit 2x40mg - nach 24h pH-Wert von Magensekret mittels pH-Stäbchen bestimmen → Ziel: pH 6-7 - Ziel erreicht: 2x40mg weiter; bei pH<6: 2x80mg - wenn möglich oral, bei Sonde immer Nexium mups[®] ▪ danach weiter nach GI-Risiko: 1x20-40mg oder absetzen
Prokinetika	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transportstörung im oberen GI-Trakt (Reflux): <ul style="list-style-type: none"> - Metoclopramid max. 3x10mg/d¹ - bei bestehender Transportstörung unter MCP nach 24-48h: Hinzunahme von Erythromycin² 300mg/24h kontinuierlich → Kombination für max. 5d ▪ Transportstörung im unteren GI-Trakt prophylaktisch: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stufe 1: <ul style="list-style-type: none"> - Movicol 2x1 Btl. ab 1.Tag auf ITS, sofern keine Kontraindikationen - bei möglicher oraler Gabe kombinieren mit: 2x500mg Magnesium/Tag (2x2 Brausetbl à 243mg)

Abb. 13: Arzneimittel-Standards der anästhesiologischen Intensivmedizin Teil 1; Stand 12/2016. CAVE – Achtung; CVVH – kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration; DANI – Dosisanpassung an Niereninsuffizienz; GFR – glomeruläre Filtrationsrate; GI – gastrointestinal; ITS – Intensivstation; MCP – Metoclopramid; OA – Oberarzt.

	fortgeschritten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stufe 2: <ul style="list-style-type: none"> - Einlauf - 1x Neostigmin (3mg/50ml/6h) pro Tag; bei fehlender Wirkung ab Tag 2: 1xNeostigmin, gefolgt von 1x Lidocain (1g/50ml/6h) pro Tag (CAVE Bradykardie; Lidocain nicht verabreichen, wenn gleichzeitig Amiodaron läuft) ▪ Stufe 3: <ul style="list-style-type: none"> - bei opioidinduzierter Opstipation trotz adäquater Laxantiengabe (Stufe1 und 2): Methylnaltrexon (Relistor®) erwägen
Ranitidin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nach Stressulkusstandard ▪ 2x150mg oral⁶ bzw. 4x50mg i.v.⁶ ▪ DANI ggf. unter pH-Kontrolle → Ziel: pH>4: <ul style="list-style-type: none"> - GFR<50ml/min: 2x150mg oral⁷ bzw. 2-3x50mg i.V.⁷ - CVVH: 2x150mg oral⁸ bzw. 2-3x50mg i.v.⁸
Statine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der Statintherapie auf Intensiv⁹
Terlipressin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei NA-Lauraten von über 20ml/h (100µg/ml) >6h: Terlipressin ergänzen

1 Fachinformation MCP Ratiopharm SF 10mg/2ml Infusionslösung Stand: Feb 2014

2 Critical Care 2014, 18:502

3 Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 3;(12):CD002243

4 Endoscopy. 2015 Oct;47(10): a1-46

5 Eur J Intern Med. 2013 Dec;24(8):721-8

6 Fachinformation Ranitidin-ratiopharm 50 mg/5 ml Injektionslösung Stand: Juli 2014

7 up to date: Ranitidine drug information; Dosing: renal impairment

8 Ashley C. and Dunleavy A. The Renal Drug Handbook 4th Edition

9 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management 2014

10 Hepatology July 2009: 291- 308

11 Fachinformation Ursofalk Suspension 250mg/5ml Stand: Mai 2014

Abb. 14: Arzneimittel-Standards der anästhesiologischen Intensivmedizin Teil 2; Stand 12/2016. CAVE – Achtung; CVVH – kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration; DANI – Dosisanpassung an Niereninsuffizienz; GFR – glomeruläre Filtrationsrate; NA – Noradrenalin.

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Empfohlene Dosisanpassungen an Nierenfunktionsstörung und Nierenersatzverfahren – Klinik für Intensivmedizin Klinikum Kassel (Stand: Dezember 2016)

(Die folgende Übersicht beinhaltet übliche Dosierungen für kritisch kranke Patienten. Je nach Erreger und zugehöriger MHK ist die Dosis in Rücksprache mit der Mikrobiologie zu adaptieren. Auch für Patienten mit niedrigem Körpergewicht und/oder weniger schweren Infektionen müssen die Dosierungen angepasst werden. Die Liste wurde nach sorgfältiger Literaturrecherche erstellt und gilt für den Bereich der Klinik für Intensivmedizin am Klinikum Kassel, ggfs. weichen die Dosierungen bzw. Applikationsschemata von der Fachinformation ab. Eine Gewähr für die Richtigkeit, Aktualität und Vollständigkeit der Angaben kann nicht übernommen werden.)

Wirkstoff	Load.-Dose	Maximaldosis	Zubereitung Applikation	GFR* 30-50 ml/min	GFR* 10-29 ml/min	GFR* < 10 ml/min	CVVH	CAVE
Ampicillin / Sulbactam (inkl. Endokarditis)	erste Dosis als KI verabreichen	4x3g i.v. ¹	3g/100ml/4h ⁴	4x3g i.v. ¹	GFR 15-30 ml/min: 2x3g i.v. ¹	GFR 5-14 ml/min: 1x3g i.v. ¹	2x3g i.v. ¹	
Ceftazidim	2g i.v. ¹	6-8g/24h i.v. ¹	6g/24h: 2g/50ml ¹ /8h 8g/24h: 2g/50ml/6h	4g/24h i.v. ² (2g/50ml/12h)	GFR 16-30 ml/min: 2g/24h i.v. ² (2g/50ml/24h)	GFR 6-15 ml/min: 1g/24h i.v. ² (1g/50ml/24h)	4g/24h i.v. ² (2g/50ml/12h)	
Ceftriaxon		Tag 1-3: 2x2g i.v. ab Tag 4: 1x2g i.v.	2g/50ml ¹ 30min	Keine Anpassung ³	Keine Anpassung ³	1x2g i.v. ¹	keine Anpassung ³	
Ceftriaxon Meningitis		2x2g i.v.	2g/50ml ¹ 30min	Keine Anpassung ³	Keine Anpassung ³	1x2g i.v. ¹	keine Anpassung ³	
Cefuroxim	1,5g i.v.	4,5-6g/24h i.v.	4,5g/24h: 1,5g/50ml ¹ /8h ⁵ 6g/24h: 1,5g/50ml ¹ /6h ⁵	4,5g ¹ /24h i.v. (1,5g/50ml/8h)	GFR 10-20 ml/min: 1,5-3g ² /24h i.v. (1,5g/50ml/12-24h)	1,5g ² /24h i.v. (1,5g/50ml/24h)	3g ² /24h i.v. (1,5g/50ml/12h)	
Ciprofloxacin		Tag1: 1x800mg i.v. ab Tag2: 2-3x400mg i.v. ¹	Fertiglösung 400mg/1h → 800mg/2h	Tag1: 1x800mg i.v. ab Tag2: 2x400mg i.v. ¹	Tag1: 1x800mg i.v. ab Tag2: 1-2x400mg i.v. ¹	Tag1: 1x800mg i.v. ab Tag2: 1-2x400mg i.v. ²	Tag1: 1x800mg i.v. ab Tag2: 1-2x400mg i.v. ⁶	Zerebrale NW
Clarithromycin		2x500mg i.v. ¹	500mg/250ml/ 60min ¹	2x500mg i.v.	Tag1: 2x500mg i.v. ²⁰ dann: 2x250 i.v. ¹	Tag1: 2x500mg i.v. ²⁰ dann: 2x250 i.v. ¹	Tag1: 2x500mg i.v. dann: 2x250 i.v. ⁶	
Clindamycin		4x600mg i.v.- 3x900mg i.v. ¹	600mg/50ml/ 30min 900mg/100ml/ 30min	Keine Anpassung ¹	Keine Anpassung Spiegelkontrolle empfohlen ¹	Keine Anpassung Spiegelkontrolle empfohlen ¹	Keine Anpassung ³	
Daptomycin		1x6-8 mg/kg KG i.v.	500mg/50ml ¹ 30min	1x6(-8)mg/kg KG i.v.	1x(6)-8 mg/kg KG i.v. alle 48h	1x6(-8)mg/kg KG i.v. alle 48h	1x6(-8) mg/kg KG i.v. alle 24h ⁷	CK-Monitoring bei Niereninsuffizienz
Flucloxacillin (inkl. Endokarditis)	2g i.v.	12g ² /24h i.v.	4g/50ml ¹ /8h	8g/24h i.v. (4g/50ml/12h)	6g/24h i.v. (3g/50ml/12h)	4g/24h i.v. (2g/50ml/12h)	6g ² /24h (3g/50ml/12h)	
Fosfomycin in Kombination		3x5g i.v. ¹	8g/200ml über 60min	GFR 19-45 ml/min: 3x4g i.v. ¹	GFR 9-18 ml/min: 3x3g i.v. ¹	GFR 3-8 ml/min: 2x3g ¹	3x3g ¹	schnelle sek. Resistenzentwicklung
Gentamicin Sepsis, schwere Infektionen in Kombi Talspiegel < 1mg/l		5-6(-7***)mg/kg KG 1x tgl i.v. ¹ , dann nach Spiegel	in 30-40ml 30min	4(-7)mg/kg KG alle 36-48h i.v., dann nach Spiegel	abwägen 3(-6)mg/kg KG i.v., ggf. weiter, wenn Talspiegel < 1mg/l	abwägen 3(-6)mg/kg KG i.v., ggf. weiter, wenn Talspiegel < 1mg/l	abwägen 4(-7)mg/kg KG i.v. alle 48h, dann nach Spiegel	
Gentamicin Endokarditis Talspiegel < 1mg/l		3mg/kg KG i.v. 1xtgl., dann nach Spiegel	in 30-40ml 30min	3mg/kg KG i.v. 1xtgl., dann nach Spiegel	3mg/kg KG i.v. alle 48h, dann nach Spiegel	Initial 1mg/kg KG i.v., dann nach Spiegel (alle 36-72h)	3mg/kg KG i.v. alle 48h, dann nach Spiegel	

Abb. 15: Antibiotika-Standard Intensivstation Teil;1 Stand 12/2016.

CAVE – Achtung; CK – Creatinkinase; CVVH – kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration; GFR – glomeruläre Filtrationsrate; KG – Körpergewicht; KI – Kurzinfusion; MHK – minimale Hemmkonzentration; NW – Nebenwirkung(en).

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Wirkstoff	Load-Dose	Maximaldosis	Zubereitung Applikation	GFR* 30-50 ml/min	GFR* 10-29 ml/min	GFR* < 10 ml/min	CVVH	CAVE
Levofloxacin		Tag1: 1x1000mg i.v. ab Tag2: 2x500mg i.v. ¹	Fertiglösung 500mg/1h → 1000mg/2h	Bis GFR 20ml/min: LD 500mg dann 2x250mg i.v. ¹	GFR <19ml/min: LD 500mg dann 2x125mg i.v. ¹	LD 500mg dann 1x125mg i.v. ¹	1x500mg i.v. ⁷	Zerebrale NW
Linezolid		2x600mg i.v. ¹	Fertiglösung 30min	Keine Anpassung	Keine Anpassung	Keine Anpassung	Keine Anpassung	
Meropenem (inkl. Meningitis)	2g i.v.	4-6g ² /24h i.v. (Meningitis: 6g/24h i.v.)	4g/Tag: 1g/50 ml/6h 6g/Tag: 2g/50ml/ 8h	3(-4)g/24h i.v. ³ (1g/50ml/6-8h)	bei GFR <25ml/min: 2g/24h i.v. ³ (1g/50ml/12h)	2g/24h i.v. ³ (1g/50ml/12h)	3(-4)g/24h i.v. ³ (1g/50ml/6-8h)	
Metronidazol		1x1,5g i.v. ¹	500mg/1h → 1,5g/3h	1x1,5g ¹ i.v.	1x1,5g ¹ i.v.	1x1g ¹¹ i.v.	1x1,5g ¹⁰ i.v.	Dosisreduktion bei schwerer Lebererkrankung
Piperacillin/ Tazobactam	4,5g i.v.	18g ¹ /24h i.v.	18/24h: 4,5g/50ml/ 6h ⁴	GFR < 40ml/min: 13,5g ¹ /24h i.v. (4,5g/50ml/8h)	GFR < 20ml/min: 9g ¹ /24h i.v. (4,5g/50ml/12h)	9g ¹ /24h i.v. (4,5g/50ml/12h)	Tag 1-3: 13,5g ¹ /24h (4,5g/50ml/8h) ab Tag 4: 9g ¹ /24h i.v. (4,5g/50ml/12h)	
Rifampicin (inkl. Endokarditis)		2x450mg ¹² i.v.	300mg/250ml 600mg/500ml über 1-3h	Keine Anpassung ¹	Keine Anpassung ¹	Keine Anpassung ¹	Keine Anpassung ¹³	Dosisred. bei Leberfunktionsstörung
Vancomycin (inkl. Endokarditis)	>90 kg: 2g; 60-90 kg: 1,5g; < 60 kg: 1g ¹⁴	2(-3**)/24h i.v.	2g/24h: 1g/50ml/12h ⁴ 3g/24h: 1g/50ml/8h ⁴	1g/24h i.v. (1g/50ml/24h) Spiegelbestimmung	500mg/24h (500mg/50ml/24h) Spiegelbestimmung	500mg/24h (500mg/50ml/24h) Spiegelbestimmung	1g/24h ⁷ (1g/50ml/24h) Spiegelbestimmung	

*Bei sehr alten (> 80 Jahre) Patienten, solchen mit sehr hoher oder niedriger Muskelmasse, nach schweren Muskeltraumen wird die GFR nach MDRD häufig falsch interpretiert, sodass bei diesen Patienten die GFR-Bestimmung über Cystatin C erfolgen sollte.

** bei septischen Patienten mit normaler Nierenfunktion

1 Fachinformation

2 Ashley, C. and Dunleavy A. The Renal Drug Handbook 4th Edition

3 Trotman et al. Antibiotic Dosing in Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy; Clin Infect Dis. 2005 Oct 15;41:1159-66

4 www.stabilis.org

5 Trissel L.A. Trissel's Stability of Compounded Formulations 5th Edition

6 up to date: Ciprofloxacin drug information [CVVH/CVVHD/CVVHDF: IV: 200 to 400 mg every 12 to 24 hours]

7 www.thecaddy.de (GFR 15ml/min; Dialysatflussrate 2l/h)

8 Stabilitätsuntersuchungen Dr. Otto Frey, Apotheke Kliniken Landkreis Heidenheim GmbH

9 Normogramm kont. Meropenemdosisierung ZNS-Infektionen Apotheke Kliniken Landkreis Heidenheim GmbH

10 www.dosing.de

11 up to date: Metronidazole drug information [CVVH: dosage reduction generally not necessary]

12 Pocket Guide zur Diagnostik und Behandlung von periprotektischen Infektionen, 21.10.2015, A.Trampuz

13 up to date: Rifampin drug information [no supplemental dose or dosage adjustment necessary, including patients on...] continuous renal replacement therapy]

14 [https://www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/Quality_Improvement/Vancomycin/Intravenous Vancomycin adults continuous infusion](https://www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/Quality_Improvement/Vancomycin/Intravenous%20Vancomycin%20adults%20continuous%20infusion)

erstellt von: Dr. Meyn (Apotheke)

unter Mitarbeit von: Prof. Muellenbach (Anästhesie- und Intensivmedizin)
Dr. Thomé (Mikrobiologie)
Dr. Kim (Nephrologie)

Abb. 16: Antibiotika-Standards Intensivstation Teil 2; Stand 12/2016.

CAVE – Achtung; CK – Creatinkinase; CVVH – kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration; GFR – glomeruläre Filtrationsrate; KG – Körpergewicht; KI – Kurzinfusion; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; NW – Nebenwirkung.

3.6.2 Erfassung der Medikationsfehler

An jedem überprüfem Patiententag evaluierten und dokumentierten die klinischen Pharmazeuten für jede Medikationszeile, ob die Medikation korrekt oder fehlerhaft war (vgl. Abb. 17).

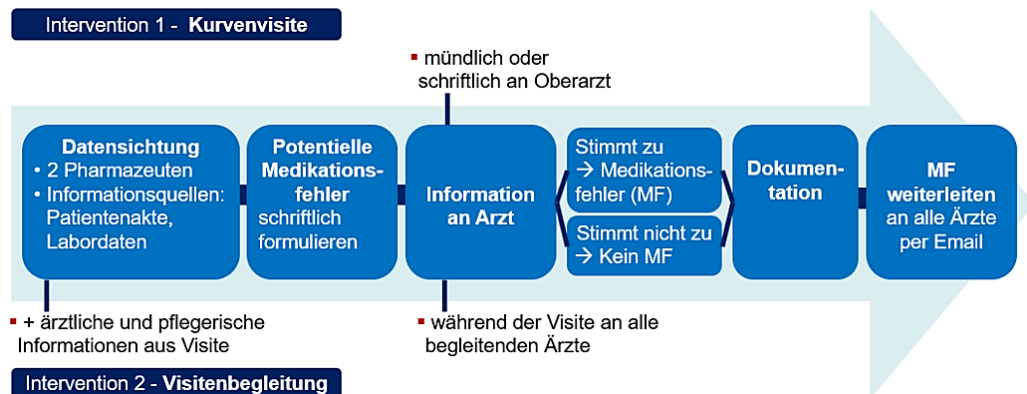


Abb. 17: Ermittlung der Medikationsfehler;
MF - Medikationsfehler

In den Interventionsphasen erfolgte die Evaluation und Dokumentation während der Kurvenvisite auf dem Formblatt „Pharmazeutische Kurvenvisite“ (Abb. 18, S.44). Medikationsfehler, die an mehreren Tagen wiederholt auftraten, wurden aus statistischen Gründen bei jedem Auftreten aufs Neue gezählt. Ebenfalls wurden jeden Tag alle Medikationszeilen der Patienten gezählt und als statistische Bezugsgröße für die Medikationsfehler erfasst.

Für die retrospektive Beurteilung und Dokumentation von Kontrollphase P_0 diente der „Datenerhebungsbogen D“ (Abb. 19; S.44). Als Quellen für die Kurvenvisiten in P_1/P_2 und Medikationsfehlererhebung von P_0 dienten:

- Patientenkurve
- Patientenakte
- Patientenstammbblatt mit Befundübersicht, Vorerkrankungen und ggf. Hausmedikation
- Übersichtsblatt der Ärzte für den entsprechenden Patienten mit geplantem Procedere (vgl. Abb. 20, S.45)
- Konsile
- mikrobiologische Befunde
- Operationsberichte
- tägliche Laborbefunde

Als Literatur wurden die jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittelhersteller, die stationsinternen Arzneimittelstandards und SOPs, The Renal Drug Handbook (Ashley; 4th Edition 2014; Radcliffe Publishing Ltd) Datenbanken (clinicalpharmacology.com, thecaddy.de (CADDy: Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis), dosing.de, uptodate.com, mediq.ch, pharmatrix.de) und der Arzneimittelpocket 2016 (Auflage 21, Börm Bruckmeier Verlag) verwendet.

Gesundheit
Nordhessen
 Holding AG

Studie ITS
 Studiennummer: 7111

Dauer Visite:
Dauer Arztgespräch:

Pharmazeutische Kurvenvisite			Datum:			
Name Apotheker: Tel:		Arzt:				
Patientenname	Fragestellung	Folgen	Interv.	Umset.	Fehler	Code

Abb. 18: Formblatt „Pharmazeutische Kurvenvisite“ zur Datenerhebung in den Interventionsphasen P_1 und P_2 .

Gesundheit
Nordhessen
 Holding AG

Studie ITS
 Studiennummer: 7111

Datenerhebungsbogen D Phase P_0		
Pat.-ID:		
gemonitorter Patiententag	Medikationsfehler/optimierung	NCC-MERP Kategorie

Abb. 19: Datenerhebungsbogen D für Kontrollphase P_0 .


Bett 11	aktuelles Datum	Aufnahmedatum	Behandlungstag
ACH	05.08.2016	01.08.2016	4
Diagnosen	Max Musterpatient, 65 J.	Operation/ Diagnostik/Maßnahmen	
Ösophagus Ca		1.8.Ösophagusresektion mit Magenhochzug , Rö-Thorax opB, Meronem kalkuliert 2.8. Extubation 3.8. steigende Entzündungsparameter - Abnahme 3 Paare BK 4.8. Candida glabrata in BK	
VE:			
Art.Hypertonie, Angststörung, Hypothyreose			
Allergien:			
Penicillin, Novalgin!!!			
	Frühschicht	Spätschicht	Nachtschicht
To do Konsile OP Röntgen	Kontrolle EZP!!! Alle 2 Tage BK	AKTUALISIERUNG VERLAUF ☐	AKTUALISIERUNG VERLAUF ☐ 
VE	gegeben: EK gekreuzt: AWR BB	gegeben: EK gekreuzt: AWR BB	gegeben: EK gekreuzt: AWR BB
ZNS	RASS Delir: J / N Sed. J / N Propofol/ Sufentanil	RASS Delir: J / N Sed. J / N Propofol/ Sufentanil	RASS Delir: J / N Sed. J / N Propofol/ Sufentanil
Lunge Beatmung Lagerung	SPN / Beatmet CPAP/ BIPAP FiO2 PaO2 PaCO2 Peep	SPN / Beatmet CPAP/ BIPAP FiO2 PaO2 PaCO2 Peep	SPN / Beatmet CPAP/ BIPAP FiO2 PaO2 PaCO2 Peep
Kreislauf Katechol.	HR NA Epi. Dob. Hb Laktat	HR NA Epi. Dob. Hb Laktat	HR NA Epi. Dob. Hb Laktat
Labor Temp. AB	Leukos CRP PCT Temp.	Leukos CRP PCT Temp.	Leukos CRP PCT Temp.
Diagnose	AB: Tag: kalkuliert O gezielt O	AB: Tag:	AB: Tag:
Niere	Krea HST ED/ CVVH Bilanz	Krea HST ED/ CVVH Bilanz	Krea HST ED/ CVVH Bilanz
Gerinnung Leber	Quick PTT Hep. Clexane Thromb. Bili	Quick PTT Hep. Clexane Thromb. Bili	Quick PTT Hep. Clexane Thromb. Bili
Mibi 01.08.	1.8. BS: Enterococcus spec.	04.08:BK: Candida glabrata	

Abb. 20: Beispiel eines Übersichtsblattes
Arztübersicht für den entsprechenden Patienten mit geplantem Procedere.

3.6.3 Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler

Alle erfassten Medikationsfehler der Kontroll- und Interventionsphasen wurden retrospektiv mit dem Direktor der Klinik für AINS (Prof. Dr. med. Michael Tryba) fallbezogen besprochen und bezüglich ihrer klinischen Relevanz eingestuft. Es wurde unterschieden zwischen:

- klinisch potenziell relevanten Fehlern
- klinisch nicht relevanten Fehlern

Ein Medikationsfehler wurde als klinisch potenziell relevant eingestuft, wenn er zu mindestens einer der folgenden Konsequenzen führen könnte:

- Organschädigung
- erhöhte Mortalität
- Verlängerung der Liegedauer
- erhöhte Kosten (>100€/Tag).

Tabelle 6 verdeutlicht exemplarisch die dabei in Erwägung gezogenen Konsequenzen der Medikationsfehler.

Tabelle 6: Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler und mögliche Folgen

Medikationsfehler	Potenzielle Folgen
Keine Antibiose trotz Indikation	Sepsis, Tod
Falsches Antibiotikum trotz Resistogramm	Sepsis, Tod
Antibiotikadosis zu niedrig	Antibiotikaresistenzen ↑, Sepsis, Tod
Antibiotikadosis zu hoch	Nebenwirkungen ↑, Dialyse, Transplantation
Keine adäquate Thromboembolieprophylaxe	Schlaganfall, Lungenembolie, Tod
Keine adäquate Stressulkusprophylaxe	Risiko für GI Blutungen ↑, LD ↑
Unnötige Stressulkusprophylaxe mit PPI	Risiko für nosokomiale Pneumonie ↑, LD ↑ [147]
GI – gastrointestinal(e); LD – Liegedauer; PPI – Protonenpumpenhemmer; ↑ – erhöht	

Die Bewertung der Medikationsfehler wurde auf den Formblättern Datenerhebungsbogen D (Kontrollphase P₀; Abb. 19; S. 44) und „Pharmazeutische Kurvenvisite“ (Interventionsphasen P₁/P₂; Abb. 18; S. 44) dokumentiert. Falls keine Einigung zwischen dem klinischen Pharmazeuten und dem Chefarzt erzielt werden konnte, wurde ein externer Experte hinzugezogen. Es standen für die Fachgebiete der AINS, Innere Medizin, Nephrologie, Mikrobiologie und Neurologie Experten zur Verfügung, die in dem jeweils speziellen Fall konsultiert wurden, um die Qualität und Objektivität zu erhöhen. Entsprechende Fälle wurden auf Datenerhebungsbogen E (s. Abb. 21) festgehalten.

Datenerhebungsbogen E externe Begutachtung			
Wirkstoff	Pharm. Auffälligkeit / Fragestellung	Empfehlung / neuer Standard (Quellen)	Vermerk externer Gutachter

Abb. 21: Datenerhebungsbogen E - externe Begutachtung

3.6.4 Deskriptive Analyse

Alle erfassten pharmazeutischen Interventionen und Medikationsfehler (s. Abb. 22) wurden qualitativ analysiert hinsichtlich der:

- Interventionsgründe
- Akzeptanz durch die Ärzte (Ausgang)
- ergriffenen Maßnahmen

Die Kategorisierung erfolgte auch hierbei in Anlehnung an die DokuPIK- Kriterien, die in Tabelle 7 bis Tabelle 9 (S. 49-50) aufgelistet sind.

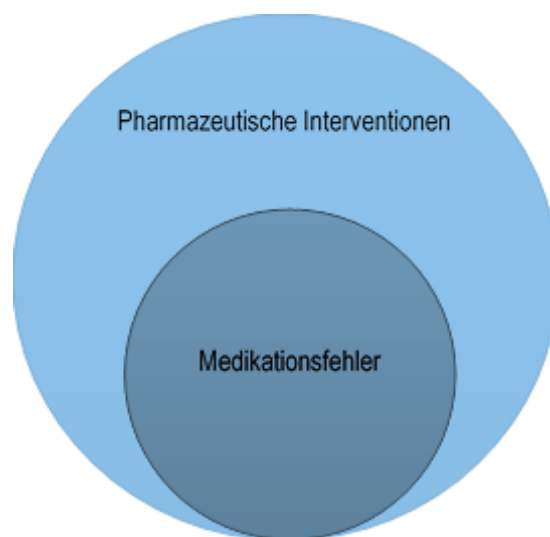


Abb. 22: Verhältnis der pharmazeutischen Interventionen zu Medikationsfehlern

Als pharmazeutische Interventionen war die Grundgesamtheit aller Anregungen der Pharmazeuten in den Interventionsphasen bezüglich einer Therapieoptimierung definiert. Ein Teil dieser pharmazeutischen Interventionen stellte sich im Folgenden nach Definition und Rücksprache mit dem Chef- oder Oberarzt als Medikationsfehler heraus. Die Auswertung erfolgte sowohl für die Gesamtheit der pharmazeutischen Interventionen als auch für die Untergruppe der Medikationsfehler.

Tabelle 7: Interventionsgründe

Kategorie	Interventionsgrund
Arzneimittel	(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben
	(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet
	Arzneimittelallergie oder anamnestiche Faktoren nicht berücksichtigt
	Doppelverordnung
	Substitution aut idem/aut simile
	Übertragungsfehler
	Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation
	Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel bezüglich Kosten
	Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation
	Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft
	Hausmedikation die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte fehlt
Anwendung	Anfrage zur Administration/Kompatibilität
	Verordnete Applikationsart
	Verordnete Applikationsdauer
	Inkompatibilität/falsche Zubereitung angeordnet
	Arzneimittel nicht auf orale Darreichungsform umgestellt
Dosierung	(Fehlende) Dosisanpassung (an Organfunktion)
	(Fehlerhafte) Dosis
	(Fehlerhaftes) Dosisintervall
	Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt/nicht beachtet
	Unnötige Laborkontrolle durchgeführt
	Inadäquate Behandlungsdauer für Indikation
	Kontraindikation
	Nebenwirkungen
Beratung/ Sonstige	Beratung/Auswahl eines Arzneistoffs
	Beratung/Auswahl zur Dosierung eines Arzneistoffs
	Beschaffung/Kosten
	Keine Pause von Arzneimitteln, die prä-OP pausiert werden müssen
	Interaktionen
OP – Operation; TDM – Therapeutisches Drug Monitoring	

Tabelle 8: Akzeptanz der Interventionen

Arzt/Pflege informiert
Intervention vorgeschlagen und umgesetzt
Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (keine Kooperation)
Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (Nutzen-Risiko-Abwägung)
Intervention vorgeschlagen, Umsetzung nicht bekannt
Problem nicht gelöst
Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (fehlendes Hintergrundwissen des klinischen Pharmazeuten)

Tabelle 9: Maßnahmen aufgrund der Interventionen

Anweisung für die Applikation gegeben
Arzneimittel geändert
Arzneimittel gestoppt/pausiert
Arzneimittel neu angesetzt
Dosierung geändert
Formulierung geändert
Hilfe bei der Beschaffung
Information an Arzt/Pflege
Information an Patienten
Therapeutisches Drug Monitoring oder Laborkontrolle empfohlen

3.6.5 Antiinfektivafreie Tage

Der potenzielle Einfluss eines klinischen Pharmazeuten auf die Gabe systemisch angewandter Antiinfektiva wurde überprüft. Dazu wurden für jeden Patienten montags bis freitags erfasst, ob eine systemische Gabe von einem oder mehreren Antiinfektiva erfolgte. Gezählt wurde hierbei jeder Behandlungstag (von 14 Uhr bis 14 Uhr am Folgetag), an dem die systemische Gabe eines Antibiotikums und/oder eines Antimykotikums und/oder eines Virostatikums erfolgte. Ein Beispiel für die Vorgehensweise ist in Abbildung 23 dargestellt. Die antiinfektivafreien Tage wurden im Datenerhebungsbogen C (Abb. 10; S. 29) dokumentiert. Die lokale Anwendung antibiotischer, antiviraler oder antimykotischer Zubereitungen wie Cremes oder Augentropfen sowie die Anwendung von Erythromycin als Prokinetikum wurden hierbei nicht gezählt. Die Auswertung erfolgte bezogen auf zwei verschiedene Kriterien:

1. die Anzahl der antiinfektivafreien Tage pro einzelnen Patienten
2. die Gesamtheit der antiinfektivafreien Tage einer Studienphase im Verhältnis zu allen überprüften Patiententagen in dieser Studienphase.

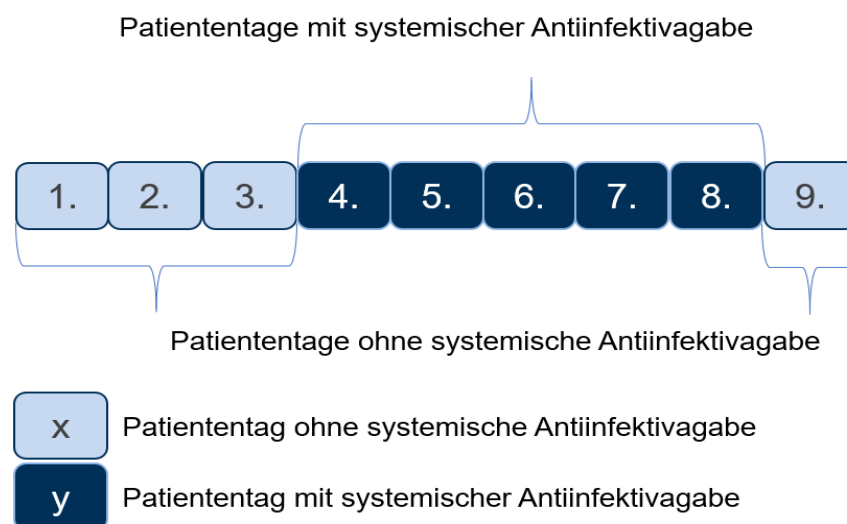


Abb. 23: Erfassung der antiinfektivafreien Tage

An den hellblau markierten Patiententagen ist keine systemische Antiinfektivagabe erfolgt. An den dunkelblau dargestellten Patiententagen ist eine Gabe von mindestens einem systemischen Antiinfektivum erfolgt. Im Schaubild sind von neun überprüften Patiententagen vier Tage ohne systemische Antiinfektivagabe gewesen. Dementsprechend war an fünf Tagen eine systemische Gabe von Antiinfektiva erfolgt.

3.6.6 Fiktive Liegedauer

Die fiktive Liegedauer wurde als Hilfsmittel definiert, um die Liegedauer auf der Intensivstation ohne den wirtschaftlichen Einfluss des Bettendrucks untersuchen zu können. Sie soll eine Aussage darüber ermöglichen, ob der klinische Zustand eines Patienten eine Verlegung auf eine periphere Station oder eine Wachstation theoretisch erlaubt. Aufgrund nicht vorhandener Bettenkapazität auf den peripheren Stationen kann es dazu kommen, dass ein Patient länger als medizinisch zwingend erforderlich auf der Intensivstation verweilt. Montags bis freitags wurde die Möglichkeit einer Verlegung aller eingeschlossenen Patienten anhand der Kriterien in Tabelle 10 bewertet:

Tabelle 10: Kriterien für die Beurteilung der fiktiven Liegedauer

Kriterium
i.v. Applikation von Katecholaminen
≥ sechs Stunden/Tag Beatmung (invasive oder CPAP-Masken Beatmung)
i.v. Applikation von Alpha2-Agonisten
CPAP: continuous positive airway pressure – Beatmungsform, bei der ein kontinuierlich positiver Atemwegsdruck erzeugt wird [143].

Trafen alle drei genannten Kriterien nicht mehr auf einen Patienten zu, wurden mit dem zuständigen Oberarzt andere Gründe besprochen, die eine Verlegung aus medizinischer Sicht verbieten würden. Stellte sich hierbei heraus, dass aus medizinischer Sicht eine Verlegung theoretisch möglich wäre, endete die fiktive Liegedauer für den jeweils evaluierten Patienten (s. Abb. 24).



*Abb. 24: Entscheidungsschema fiktive Liegedauer
ITS – Intensivstation*

Für die Kontrollphase wurde diese Bewertung retrospektiv vom Direktor der Klinik für AINS vorgenommen. Patienten, die nach Beendigung der Kontrollphase weiterhin auf der Intensivstation lagen, wurden bei der Auswertung der fiktiven Liegedauer nicht berücksichtigt. Zur Erfassung der fiktiven Liegedauer diente das in Abbildung 25 dargestellte Formblatt. Die ermittelte fiktive Liegedauer wurde in den Datenerhebungsbogen A (siehe Abb. 9; S. 28) übertragen.

Gesundheit
Nordhessen
Holding AG

Studie ITS
Studiennummer: 7111

Fiktive Liegedauer

Patienten-ID	Stationäres Aufnahmedatum C61	Datum	Verlegung peripher oder IMC möglich? [ja/nein]	fiktive Liegedauer

Abb. 25: Formblatt fiktive Liegedauer;
C61 – Studienstation (Intensivstation); ID – Identifikationsnummer; IMC – Intermediate Care Station (Wachstation)

3.6.7 Kosten

Für jede Studienphase wurden die Arzneimittelkosten und für die Interventionsphasen (P_1/P_2) zusätzlich die entstandenen Personalkosten ermittelt und verglichen. Die Entwicklung der Arzneimittelkosten der einzelnen Studienphasen wurde ermittelt, um einen möglichen Einfluss der pharmazeutischen Interventionen auswerten zu können. Außerdem wurden die entstandenen Personalkosten den Änderungen der Arzneimittelausgaben gegenübergestellt, um festzustellen, ob ein klinischer Pharmazeut auf der Intensivstation durch möglicherweise erzielte Einsparungen die neu entstandenen Personalmehrkosten deckt.

3.6.7.1 Arzneimittelkosten

Die Arzneimittelkosten der Kontroll- und Interventionsphasen wurden erfasst und verglichen. Dazu wurde vor und nach jeder Studienphase eine Lagerzählung auf Station vorgenommen (vgl. Abb. 26 und Abb. 27; S.55).

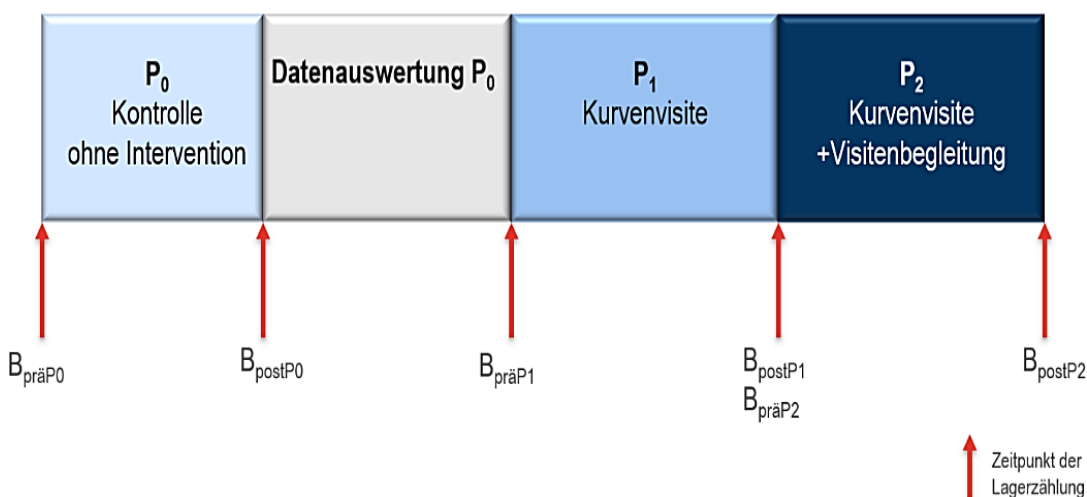


Abb. 26: Zeitpunkte der Lagerzählungen zur Erfassung des Arzneimittelbestandes auf Intensivstation

$B_{\text{prä}Px}$ – Arzneimittelbestand vor Studienphase;

$B_{\text{post}Px}$ – Arzneimittelbestand nach Studienphase

Arzneimittelkosten P₀

Handelspräparat	ZE [ja/nein]	NUB [ja/nein]	Lagerbestand VOR P ₀ [Pck]	AMOR- Verbrauch	Lagerbestand NACH P ₀ [Pck]	Tatsächlicher Verbrauch	Kosten/Pck	Kosten Station

Abb. 27: Arzneimittelkosten Erfassungsbogen; exemplarisch für P₀.

Pck: Packung; AMOR: Apotheken- und Materialwirtschafts-Organisationssystem;

ZE: Zusatzentgelt; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden.

Die tatsächlichen Arzneimittelverbräuche wurden anhand des Datenerhebungsbogens „Arzneimittelkosten“ (vgl. Abb. 27) für die einzelnen Studienphasen ermittelt. Zum gezählten Anfangsbestand (B_{prä}) eines erfassten Arzneimittels wurden die stationsbezogenen Arzneimittelverbräuche (V_{AMOR}) aus dem Apotheken- und Materialwirtschafts-Organisationssystem AMOR3® addiert. Von der errechneten Summe aus Anfangsbestand und Verbrauch wurde der Endbestand (B_{post}) subtrahiert, der bei der Lagerzählung nach der Studienphase ermittelt wurde (vgl. Formel 1).

Formel 1: Berechnung der tatsächlichen Arzneimittelverbräuche

$$B_{\text{prä}} + V_{\text{AMOR}} - B_{\text{post}} = V_{\text{tats.}}$$

B_{prä} – Arzneimittelbestand vor Studienphase

V_{AMOR} – Arzneimittelverbrauch laut AMOR3®

B_{post} – Arzneimittelbestand nach Studienphase

V_{tats.} – tatsächlicher Arzneimittelverbrauch während der Studienphase

Es wurden die Arzneimittelkosten pro Phase jeweils mit und ohne Arzneimittel, die den Regelungen für Zusatzentgelt (ZE) oder neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) unterliegen, berechnet. Bei ZE und NUB Arzneimitteln handelt es sich um nicht in den Fallpauschalen entsprechend des Krankenhausentgeltgesetzes berücksichtigte Arzneimittel, die gesondert vergütet

werden [148]. Die Kosten für diese Arzneimittel werden aufgrund der komplexen Preisgestaltung, Abrechnung und Rückvergütung bei der Berechnung der Unterschiede der Arzneimittelposten nicht einbezogen.

3.6.7.2 Personalkosten

Bei der Betrachtung der Personalkosten sollte festgestellt werden, wie stark die zeitliche Einbindung der Ärzte und der klinischen Pharmazeuten ist und wie hoch die dadurch entstehenden Personalkosten pro überprüfem Patiententag sind. Dazu wurde während der Interventionsphasen P_1 und P_2 der tägliche Zeitaufwand der klinischen Pharmazeuten für die Durchführung der Kurvenvisiten erhoben. In P_2 wurde zusätzlich der Zeitaufwand für die Visitenbegleitung und Interventionsbesprechung mit den behandelnden Ärzten dokumentiert. Ebenso wurde die Zeit erfasst, in der die Ärzte zeitlich durch das Gespräch mit den klinischen Pharmazeuten oder der Bearbeitung der Interventionen gebunden waren (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Kenngrößen Personalkosten

Kenngröße	Erfassung in Phase
Überprüfte Patiententage (üPT) [n]	$P_1; P_2$
Dauer Kurvenvisite (DK) [min]	$P_1; P_2$
Dauer Gespräch Pharmazeut-Mediziner (DG) [min]	$P_1; P_2$
Dauer Visite (DV) [min]	P_2

Abbildung 28 stellt den Ablauf der Interventionsphasen und den daraus resultierenden unterschiedlichen Zeitaufwand dar. Zur Erhebung der Daten diente der Datenerhebungsbogen B in zwei Ausführungen (s. Abb. 29).

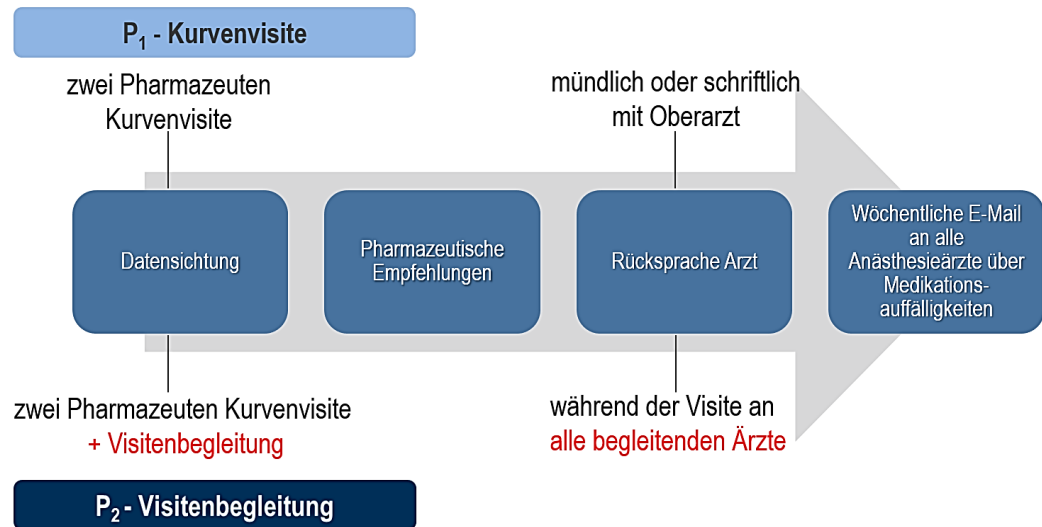


Abb. 28: Ablauf der Interventionsphasen

Gesundheit
Nordhessen
Holding AG

Studie ITS
Studiennummer:7111

Datenerhebungsbogen B P₁

Datum	Anzahl Patienten C61	Anzahl Patienten C61, die pharmazeutisch visitiert wurden	Dauer pharmazeutische Kurvenvisite [min]	Dauer Gespräch Arzt-Pharmazeut [min]

Gesundheit
Nordhessen
Holding AG

Studie ITS
Studiennummer:7111

Datenerhebungsbogen B P₂

Datum	Anzahl Patienten C61	Anzahl Patienten C61, die pharmazeutisch visitiert wurden	Dauer Vorbereitung Visite	Dauer Visite

Abb. 29: Datenerhebungsbogen B für P₁ und P₂
C61 – Studienstation (Intensivstation)

Die jeweils entstandenen Gesamtkosten je Studienphase wurden für den Pharmazeuten nach Formel 2 und Formel 3 ermittelt, für den Mediziner nach Formel 4 und Formel 5 (S.59). Zur Ermittlung der entstandenen Personalkosten wurde der erfasste Zeitaufwand mit einem durchschnittlichen Stundenlohn eines Stationsarztes bzw. eines klinischen Pharmazeuten multipliziert. Da für eine routinemäßige Kurvenvisite außerhalb der Studienbedingungen nur ein klinischer Pharmazeut erforderlich ist, wurden die Personalkosten nur für den Einsatz eines Pharmazeuten berechnet. Als durchschnittlicher Stundenlohn wurden im Falle des Stationsarztes ein Betrag von € 40/h brutto und beim klinischen Pharmazeuten € 26/h brutto zugrunde gelegt.

Formel 2: Gesamtkosten Pharmazeut in P_1 (GPP1)

$$\frac{(\Sigma DK[min] + \Sigma DG[min])}{60} * 26 \text{ €/h} = GPP1 [\text{€}]$$

DK	Dauer Kurvenvisite
DG	Dauer Gespräch Pharmazeut-Mediziner
GPP1	Gesamtkosten Pharmazeut in P_1

Formel 3: Gesamtkosten Pharmazeut in P_2 (GPP2)

$$\frac{(\Sigma DK[min] + \Sigma DG[min] + \Sigma DV[min])}{60} * 26 \text{ €/h} = GPP2 [\text{€}]$$

DK	Dauer Kurvenvisite
DG	Dauer Gespräch Pharmazeut-Mediziner
DV	Dauer Visite
GPP2	Gesamtkosten Pharmazeut in P_2

Formel 4: Gesamtkosten Mediziner P_1 (GMP1)

$$\frac{\Sigma DG[\text{min}]}{60} * 40 \text{ €/h} = GMP1 [\text{€}]$$

DG Dauer Gespräch Pharmazeut-Mediziner

GMP1 Gesamtkosten Mediziner in P_1

Formel 5: Gesamtkosten Mediziner P_2 (GMP2)

$$\frac{(\Sigma DG[\text{min}] + \Sigma DV[\text{min}])}{60} * 40 \text{ €/h} = GMP2 [\text{€}]$$

DG Dauer Gespräch Pharmazeut-Mediziner

DV Dauer Visite

GMP2 Gesamtkosten Mediziner in P_2

Die Gesamtpersonalkosten (GPK) ergaben sich nach der Addition der Kosten für den Pharmazeuten mit den Kosten für den Mediziner (vgl. Formel 6 und Formel 7 [S.60]).

Formel 6: Gesamtpersonalkosten Phase P_1 (GPKP1)

$$GPP1 [\text{€}] + GMP1 [\text{€}] = GPKP1 [\text{€}]$$

GPP1 Gesamtkosten Pharmazeut in P_1

GMP1 Gesamtkosten Mediziner in P_1

GPKP1 Gesamtpersonalkosten P_1

Formel 7: Gesamtpersonalkosten Phase P₂ (GPKP₂)

$$GPP2[€] + GMP2[€] = GPKP2[€]$$

GPP2 Gesamtkosten Pharmazeut in P₂

GMP2 Gesamtkosten Mediziner in P₂

GPKP2 Gesamtpersonalkosten P₂

Die Division der Gesamtpersonalkosten (GPK) durch die Anzahl der überprüften Patiententage (üPT) pro Studienphase resultierte in den Personalkosten pro visitierten Patient (PKVP; Formel 8).

Formel 8: Personalkosten pro visitierten Patient (PKVP)

$$\frac{GPK[€]}{\ddot{u}PT} = PKVP[€]$$

GPK Gesamtpersonalkosten

üPT Überprüfte Patiententage

PKVP Personalkosten pro visitierten Patient

3.7 Statistik

3.7.1 Fallzahlberechnung

Den statistischen Berechnungen wurde die Tatsache zugrunde gelegt, dass eine Medikationszeile entweder korrekt oder fehlerhaft sein kann. Für jede überprüfte Medikationszeile wurde diese Einschätzung durch die klinischen Pharmazeuten und den zuständigen Arzt vorgenommen. Um die Häufigkeiten des Auftretens bzw. nicht Auftretens des Ereignisses „Medikationsfehler“ zu vergleichen, wurde eine Vierfeldertafel erstellt (s. Abb. 30).

	Phase P ₀	Phase P ₁	
Medikationsfehler	nMFP ₀	nMFP ₁	nMF _{ges}
Kein Medikationsfehler	nMZkP ₀	nMZkP ₁	nMZk _{ges}
	nMZP ₀	nMZP ₁	

nMFP₀ - Anzahl Medikationsfehler P₀
 nMFP₁ - Anzahl Medikationsfehler P₁
 nMZkP₀ - Anzahl korrekte Medikationszeilen P₀
 nMZkP₁ - Anzahl korrekte Medikationszeilen P₁
 nMZP₀ - Anzahl überprüfter Medikationszeilen P₀
 nMZP₁ - Anzahl überprüfter Medikationszeilen P₁
 nMF_{ges} - Anzahl Medikationsfehler gesamt
 nMZk_{ges} - Anzahl korrekte Medikationszeilen gesamt

Abb. 30: Vierfeldertafel - Ereignis Medikationsfehler

Es wird eine gleiche Anzahl überprüfter Medikationszeilen zugrunde gelegt ($n_{MZP0} = n_{MZP1}$). Um eine Signifikanz in der Veränderung der Anzahl der Medikationszeilen in den verglichenen Studienzeiträumen zu überprüfen, wurde mit dem exakten Test nach Fisher gearbeitet.

Für die Fehlerwahrscheinlichkeiten des Fehlers erster und zweiter Art wurden die Parameter Alpha und Beta auf $\alpha = 0,05$ (Typ-I-Fehler), bzw. $\beta = 0,20$ (Power) festgelegt.

Ziel war es, eine Abnahme der Medikationsfehler um 50% zwischen den beiden Studienphasen mit einer Power ($1 - \beta$) von 0.80 aufzudecken. Für die Berechnung wurde von einem Anteil fehlerhafter Medikationszeilen von 2% (0,02) ausgegangen. Bei einer Abnahme um 50% würde dies einer Senkung des Anteils der fehlerhaften Medikationszeilen von 2% auf 1% gleichkommen.

Um den Umfang der Stichproben abzuschätzen, die erforderlich sind unter der Bedingung, dass der exakte Test nach Fisher verwendet wird, wurde der Gruppenumfang für den approximativen Chi-Quadrat-Test mit der Stetigkeitskorrektur nach Schouten berechnet [149]. Diese Berechnung lieferte einen Teilstichprobenumfang je Phase von $n_{MZO} = n_{MZP1} = 1826$ (n_{MZ} = Anzahl überprüfter Medikationszeilen). Mit der Approximationsformel von Casagrand, Pike und Smith erhält man einen korrigierten Teilstichprobenumfang von $n_{MZO} = n_{MZP1} = 2021$ [150]. In jeder Studienphase mussten demzufolge mindestens 2021 Medikationszeilen überprüft werden, um ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

3.7.2 Statistische Analyse

Die Unterschiede in der Häufigkeit der Medikationsfehler in den einzelnen Studienphasen, die Anzahl der klinisch potenziell relevanten Medikationsfehler und die binären Patientencharakteristika wurden mit dem exakten Test nach Fisher analysiert. Die Anzahl der antiinfektivafreie Tage, die fiktive Liegedauer, die parametrischen Patientencharakteristika und die Personal- und Arzneimittelkosten wurden mit dem Mann-Whitney-U Test überprüft (s. Tabelle 12; S.64). Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Zur Durchführung der statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS® Statistics Version 23 und Version 24 verwendet.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der Phase P_0 mit denen der Phase P_1 und die der Phase P_1 mit denen der Phase P_2 verglichen, wie in Abbildung 31 dargestellt. Die Beobachtungszeiträume der Studienphase P_1 , $P_{1,1}$ und $P_{1,2}$, wurden nur miteinander verglichen.

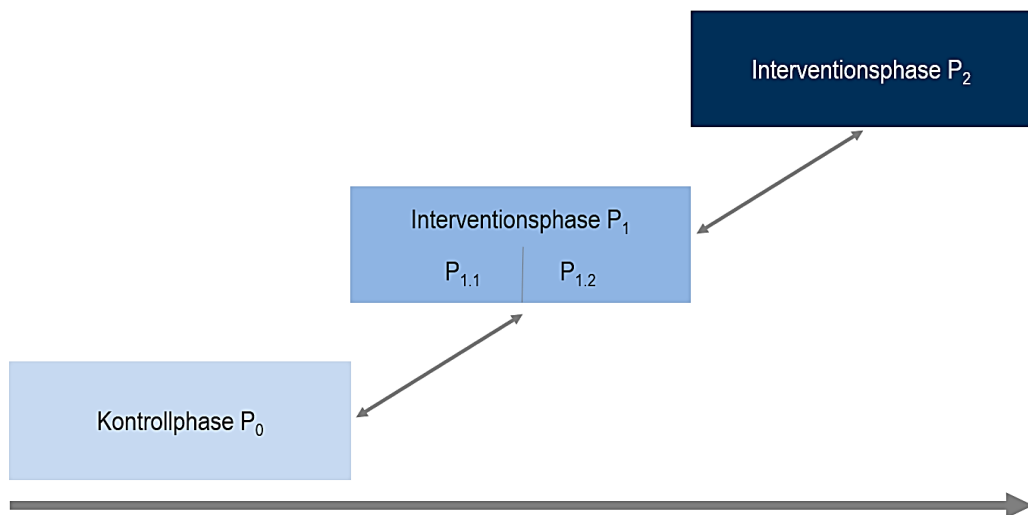


Abb. 31: Statistischer Vergleich der Studienphasen untereinander

Tabelle 12: Übersicht der statistischen Tests

Statistischer Test	auszuwertende Größe
Patientencharakteristika	
Mann-Whitney-U-Test (Median/25;75 Quartile)	Alter SAPS II Score Anzahl Medikamente bei Aufnahme auf Intensivstation Liegedauer Intensivstation Gesamtliegedauer Dauer invasive Beatmung Gesamtbeatmungsdauer
Exakter Test nach Fisher (%)	Geschlecht Nierenersatzverfahren Akute Nierenschädigung bei Aufnahme auf Intensivstation Akutes Nierenversagen für ≥ 3 Tage während Intensiv-Aufenthalt Leberinsuffizienz
Endpunkte	
Primärer Endpunkt	
Exakter Test nach Fisher (%)	Reduktion von Medikationsfehlern P_0/P_1
weitere auszuwertende Größen	
Exakter Test nach Fisher (%)	Reduktion von Medikationsfehlern $P_{1,1}/P_{1,2}$ Reduktion von Medikationsfehlern P_1/P_2
Sekundäre Endpunkte	
Exakter Test nach Fisher (%)	Reduktion von klinisch potenziell relevanten Medikationsfehlern Anzahl antiinfektivafreier Tage pro Studienphase
Mann-Whitney-U-Test (Median/25;75 Quartile)	Anzahl antiinfektivafreier Tage pro Patient Fiktive Liegedauer Arzneimittelkosten Personalkosten

3.7.2.1 Virtuelle Medikationszeilen

Als Bezugsgröße für die Anzahl der Medikationsfehler wurde die Anzahl der Medikationszeilen gewählt. Jedoch konnten zwei Arten von Medikationsfehlern keiner konkreten Medikationszeile zugeordnet werden:

- (klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet
- Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte, fehlt.

Medikationsfehler, die sich auf diese Gründe bezogen, wiesen kein mathematisches Korrelat auf, da sie im Fehlen einer Medikationszeile begründet waren. Mathematisch wurde als statistisches Korrelat für jeden Medikationsfehler, der sich auf eine fehlende Verordnungszeile bezog, rechnerisch eine sogenannte „virtuelle Medikationszeile“ zu den tatsächlich erfassten Medikationszeilen hinzuaddiert (s. Formel 9).

Formel 9: Berechnung der virtuellen und gesamten Medikationszeilen

$$MZ_{virt} = MF_{AM2} + MF_{AM2a}$$

$$MZ_{ges} = MZ_{real} + MZ_{virt}$$

MZ_{virt} – Anzahl virtuelle Medikationszeilen

MF_{AM2} – Anzahl Medikationsfehler - (Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet

MF_{AM2a} – Anzahl Medikationsfehler - Hausmedikation die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte fehlt

MZ_{ges} – Anzahl Medikationszeilen gesamt

MZ_{real} – Anzahl Medikationszeilen tatsächlich gezählt

3.8 Ethik

Es wurde ein positives Ethikvotum der Landesärztekammer Hessen am 25. Januar 2016 eingeholt (F132/2015). Dem Ethikvotum zufolge war eine Einwilligung der Patienten in die Teilnahme an der Studie nicht erforderlich. Die Studie wurde retrospektiv am 07. Dezember 2017 im Deutschen Register Klinischer Studien aufgenommen (DRKS00013184).

Die Daten der Patienten wurden anonymisiert erhoben. Die Tabellen, in denen Rückschlüsse auf die Identität der Patienten gezogen werden konnten, waren nur durch berechtigte Benutzer abrufbar. Zusätzlich waren diese Tabellen auf geschützten Laufwerken der Klinik abgelegt. Schriftliche Dokumente und Datenerhebungsbögen wurden geschwärzt und mit der entsprechenden Pat-ID versehen. Sobald die Daten nicht mehr erforderlich waren, wurden sie gelöscht, schriftliche Daten wurden unverzüglich vernichtet. Alle erhobenen Daten unterliegen der Schweigepflicht und werden streng vertraulich behandelt und weder abteilungs- noch kliniksintern oder an andere Institutionen weitergegeben. Die anonymisierten elektronischen und schriftlichen Daten werden nach Ablauf von 15 Jahren nach Studienende gelöscht oder vernichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation

Während des Studienzeitraumes von zwölf Monaten wurden 621 Patienten auf die Intensivstation aufgenommen (s. Abb. 32, S.68). Die Medikationen von 336 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Von den 121 in Phase P₁ berücksichtigten Patienten zählten 78 in den Beobachtungszeitraum P_{1.1} und 43 in P_{1.2}. Die Patienten waren überwiegend den Fachrichtungen Allgemeinchirurgie (34,5%) und Unfallchirurgie (30,4%) zugeordnet. Mit geringeren Anteilen waren urologische, thoraxchirurgische, gefäßchirurgische, gynäkologische, plastisch chirurgisch und kardiochirurgische Patienten sowie neurologische und neurochirurgische Patienten vertreten. Hauptgrund für den Ausschluss von Patienten war eine zu kurze Liegedauer. Es wurden insgesamt 259 Patienten aufgrund einer zu kurzen Liegedauer ausgeschlossen. Der Ausschlussgrund der unvollständigen Dokumentation war vor allem in der Kontrollphase P₀ relevant. Sechs Patienten waren minderjährig. Zur Überwachung bzw. Palliativbehandlung waren vier Patienten aufgenommen worden (Abb. 32, S.68).

Eine Übersicht über die Patientencharakteristika der drei Studienphasen zeigt Tabelle 13 auf Seite 69. Verglichen wurden jeweils die Phasen P₀ und P₁ sowie P₁ und P₂ (vgl. Abb. 31, S.63). Die Gruppen P₀ und P₁ unterscheiden sich signifikant in der Dauer der invasiven Beatmung und der Gesamtbeatmungsdauer. Dieser signifikante Unterschied findet sich auch beim Vergleich von P₁ und P₂. Zusätzlich unterscheiden sich diese beiden Gruppen signifikant in der Gesamtliegedauer im Klinikum Kassel. In Bezug auf die weiteren Charakteristika traten keine signifikanten Unterschiede auf.

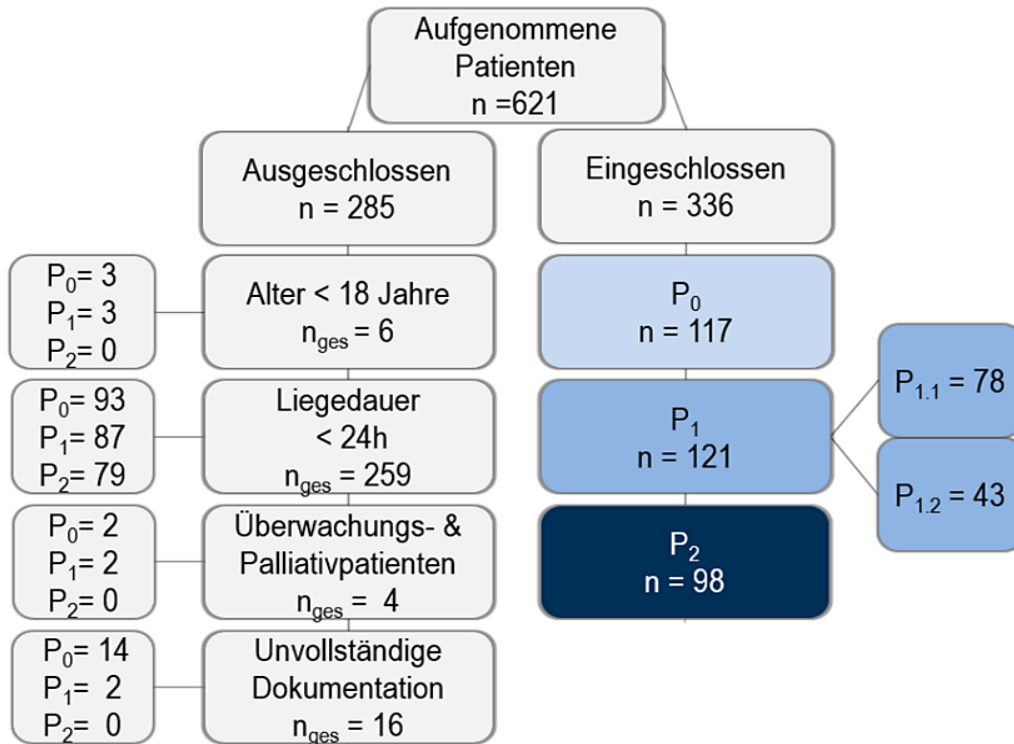


Abb. 32: Patientenrekrutierung

Im Median betrug das Alter der Patienten in der Kontrollphase 64 Jahre, in den Interventionsphasen P₁ und P₂ 68 Jahre. Der Anteil der männlichen Patienten überwog in allen Studienphasen. Die Mortalitätswahrscheinlichkeit der Patienten, definiert durch den SAPS II, lag im Median zwischen 37,5 und 40. Die Anzahl der Medikationen, die die Patienten in ihrer ersten Kurve verordnet bekamen, beliefen sich im Median auf 13 bis 14 Medikationszeilen. Die Liegedauer auf allen Intensivstationen im Klinikum Kassel lag zwischen neun und elf Tagen. Ein Nierenersatzverfahren war bei 18,8% (P₀) bzw. 24,0% (P₁) und 23,5% (P₂) der eingeschlossenen Patienten erforderlich. Der Anteil der Patienten mit einer akuten Funktionseinschränkung der Niere bei Aufnahme auf der Intensivstation betrug zwischen 10,2% (P₂) und 20,5% (P₀). Ein länger als drei Tage andauerndes akutes Nierenversagen entwickelten zwischen 17,3% (P₂) und 19,8% (P₁) der Patienten. Eine Leberinsuffizienz bei der Aufnahme auf Station wiesen 33,3 % der Patienten in der Kontrollphase P₀ und 36,4% bzw. 35,7% der Patienten der Interventionsphasen P₁ und P₂ auf.

Tabelle 13: Charakteristika der Studienpopulation

Charakteristikum	P ₀ (n=117)	P ₁ (n=121)	P ₂ (n=98)
Alter [Median (0,25, 0,75 Quartile)]	64,0 (53,0;76,5)	68,0 (59,0;76,0)	68,0 (56,75;77,0)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,230		0,919
Männlich [n (%)]	70 (59,8)	80 (66,1)	66 (67,3)
Exakter Test nach Fisher; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,348		0,886
SAPS II [Median (0,25, 0,75 Quartile)]	37,5 (27,25;52,0)	39,0 (28,0;50,5)	40,0 (29,75;48,25)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,748		0,762
Anzahl MZ am ersten Tag auf ITS [Median (0,25, 0,75 Quartile)]	13,0 (10,0;17,0)	14,0 (11,0;16,0)	13,0 (10,0;17,0)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,548		0,602
Liegedauer alle ITS im KKS [Tage, Median (0,25, 0,75 Quartile)]	10,0 (5,5; 21,0)	9,0 (4,0; 17,0)	11,0 (5,0; 24,25)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,197		0,056
Liegedauer KKS [Tage, Median (0,25, 0,75 Quartile)]	26,0 (18,0;41,0)	29,0 (16,5;41,5)	32,0 (19,0;55,0)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,993		0,048*
Dauer invasive Beatmung [Tage, Median (0,25, 0,75 Quartile)]	4,0 (2,0; 11,0)	2,0 (0,0; 7,0)	4,5 (1,0; 13,5)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,012*		0,014*
Gesamtbeatmungsdauer [Tage, Median (0,25, 0,75 Quartile)]	6,0 (2,0; 13,0)	3,0 (1,0; 12,0)	7,0 (2,0; 15,0)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,044*		0,030*
Nierenersatzverfahren [n(%)]	22 (18,8)	29 (24,0)	23 (23,5)
Exakter Test nach Fisher; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,348		1,000
Akutes Nierenversagen bei Aufnahme auf ITS [n (%)]	24 (20,5)	20 (16,5)	10 (10,2)
Exakter Test nach Fisher; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,505		0,236
Akutes Nierenversagen für ≥ 3 Tage während ITS Aufenthalt [n (%)]	22 (18,8)	24 (19,8)	17(17,3)
Exakter Test nach Fisher; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,871		0,728
Leberinsuffizienz [n (%)]	39 (33,3)	44 (36,4)	35 (35,7)
Exakter Test nach Fisher; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ P ₂ vs. P ₁)	0,684		1,000
MZ – Medikationszeilen; ITS – Intensivstation; KKS – Klinikum Kassel; *signifikanter Unterschied: p-Wert < 0,05			

4.2 Medikationsfehler

4.2.1 Ermittlung virtueller Medikationszeilen

Der Auswertung der Medikationsfehlerrate ging die Ermittlung der virtuellen Medikationszeilen (s. Kapitel 3.7.2.1, S.65) voraus, entsprechend Formel 9.

Formel 9: Berechnung der virtuellen und gesamten Medikationszeilen

$$MZ_{virt} = MF_{AM2} + MF_{AM2a}$$

$$MZ_{ges} = MZ_{real} + MZ_{virt}$$

MZ_{virt} – Anzahl virtuelle Medikationszeilen

MF_{AM2} – Anzahl Medikationsfehler - (Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet

MF_{AM2a} – Anzahl Medikationsfehler - Hausmedikation die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte fehlt

MZ_{ges} – Anzahl Medikationszeilen gesamt

MZ_{real} – Anzahl Medikationszeilen tatsächlich gezählt

In Phase P_0 wurden 544 Medikationsfehler auf die Interventionsgründe „([k]lare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet“ und „Hausmedikation die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte fehlt“ (vgl. Tabelle 4, S.37) zurückgeführt. Dementsprechend wurden den tatsächlich überprüften und gezählten Medikationszeilen (P_0 : $MZ_{real} = 11.211$) 544 virtuelle Medikationszeilen (MZ_{virt}) hinzuaddiert, um ein mathematisches Korrelat für die Medikationsfehler zu generieren (s. Tabelle 14). Die Gesamtzahl der Medikationszeilen für die Phase P_0 belief sich somit auf $MZ_{ges} = 11.755$ Medikationszeilen. In den Phasen P_1 und P_2 wurden dementsprechend 161 bzw. 104 virtuelle Medikationszeilen (MZ_{virt}) erzeugt. Die errechnete Gesamtzahl an Medikationszeilen diente als Bezugsgröße für die weiteren Berechnungen der Medikationsfehlerquoten in den einzelnen Studienphasen. Die im Folgenden als Medikationszeile beschriebenen Werte beziehen sich auf die Gesamtzahl an Medikationszeilen MZ_{ges} .

Tabelle 14: Ermittlung der virtuellen Medikationszeilen und der Gesamtzahl der Medikationszeilen

Kennzahl [n]	Gesamt	P ₀	P ₁	P ₂
Tatsächlich überprüfte Medikationszeilen (MZ _{real})	35.410	11.211	11.974	12.225
Anzahl Medikationsfehler: (Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet (MF _{AM2})	569	361	126	82
Anzahl Medikationsfehler: Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte, fehlt (MF _{AM2a})	240	183	35	22
Virtuelle Medikationszeilen (MZ _{virt})	809	544	161	104
Gesamtzahl Medikationszeilen (MZ _{ges})	36.219	11.755	12.135	12.329
MZ _{virt} – Anzahl virtuelle Medikationszeilen MF _{AM2} – Anzahl Medikationsfehler - (Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet MF _{AM2a} – Anzahl Medikationsfehler – Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte, fehlt MZ _{ges} – Anzahl Medikationszeilen gesamt MZ _{real} – Anzahl Medikationszeilen tatsächlich gezählt				

4.2.2 Ergebnisse Medikationsfehler

Insgesamt wurden in der gesamten Studiendauer bei 36.219 überprüften Medikationszeilen 2683 Medikationsfehler erfasst (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Medikationsfehlern

Phase	Patienten [n]	MZ [n]	Int. [n]	MF [n]	MF/MZ [%]	p-Wert‡	üPT [n]	MF/1000 üPT [n]
P ₀	117	11.755	-	1660	14,12	<0,001‡	836	1986
P ₁	121	12.135	1059	622	5,13		806	772
P ₂	98	12.329	815	401	3,25	<0,001‡	837	479
Gesamt	336	36.219	1874	2683	-	-	2479	-
MZ = Medikationszeilen; Int. = Interventionen; MF = Medikationsfehler; üPT = überprüfte Patiententage; Statistischer Test: ‡ Exakter Test nach Fisher;								

In Kontrollphase P₀ wurden 1660 Fehler erfasst, in den Phasen P₁ und P₂ entsprechend 622 bzw. 401 Medikationsfehler. Die in den Interventionsphasen erfassten Fehler entstammten 1874 pharmazeutischen Interventionen. Die Medikationsfehlerrate bezogen auf die überprüften Medikationszeilen betrug 14,12% in P₀ und 5,13% in P₁ bzw. 3,25% in P₂ (s. Abb. 33, S.73). Die Reduktion der Medikationsfehler war hochsignifikant sowohl beim Vergleich von P₀ und P₁ als auch beim Vergleich von P₁ und P₂ (jeweils $p < 0,001$, Exakter Test nach Fisher). Pro 1000 überprüfter Patiententage zeigte sich in P₀ eine Medikationsfehler Inzidenz von 1986, bzw. 772 in P₁ und 479 in P₂ (s. Tabelle 15).

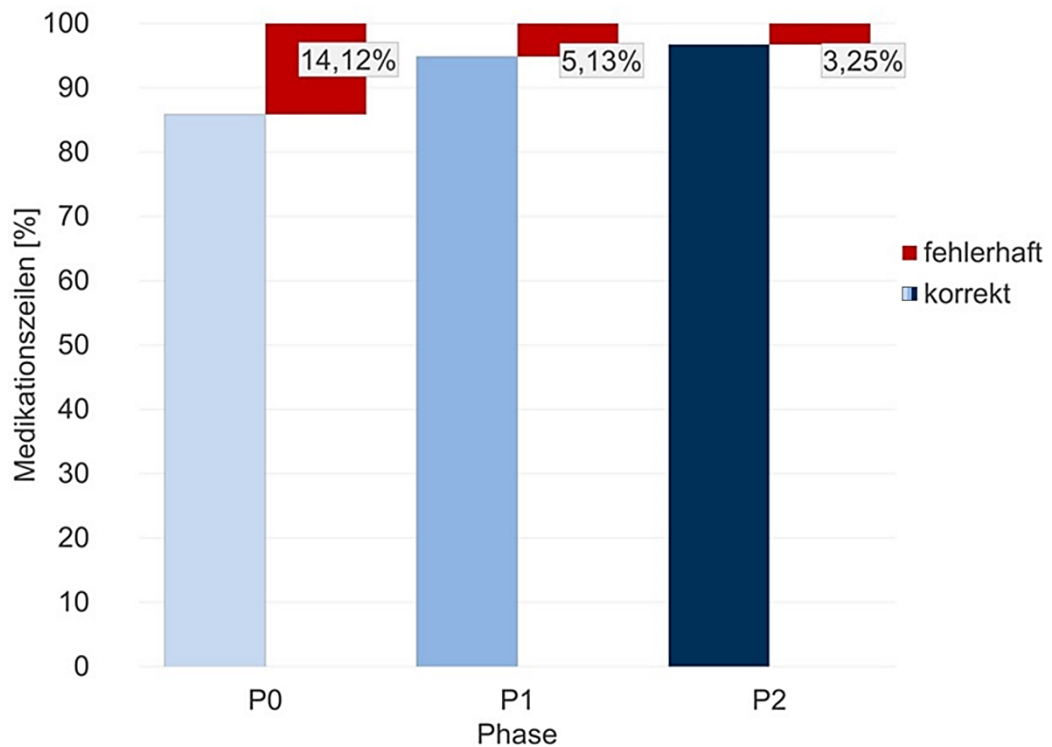


Abb. 33: Medikationsfehlerraten

Betrachtet man die Unterteilungen $P_{1.1}$ und $P_{1.2}$ der Phase P_1 , wurden, wie in Tabelle 16 dargestellt, weniger Medikationsfehler in $P_{1.2}$ im Vergleich zu $P_{1.1}$ festgestellt (274 Medikationsfehler vs. 348 Medikationsfehler absolut bzw. 654 Medikationsfehler/1000 überprüfte Patiententage vs. 899 Medikationsfehler/1000 überprüfte Patiententage). Die Anzahl der Interventionen betrug in $P_{1.1}$ 531, in $P_{1.2}$ 528.

Tabelle 16: Ergebnisse $P_{1.1}$ und $P_{1.2}$

Phase	MZ [n]	Int. [n]	MF [n]	MF/MZ [%]	üPT [n]	p-Wert‡	MF/1000 üPT [n]
P_1	12.135	1059	622	5,13	806	-	772
$P_{1.1}$	5837	531	348	5,96	387	<0,001	899
$P_{1.2}$	6298	528	274	4,35	419		654

MZ = Medikationszeilen; Int. = Interventionen MF = Medikationsfehler;
 üPT = überprüfte Patiententage; Statistischer Test: ‡ Exakter Test nach Fisher;

4.3 Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler

Die Rate der als klinisch potenziell relevant eingestuften Medikationsfehler betrug 9,9% in P₀ bzw. 3,1% und 1,8% in P₁ und P₂ bezogen auf die jeweils überprüften Medikationszeilen (s. Tabelle 17). In P₀ wurden 1160 Medikationsfehler als klinisch relevant eingestuft, in den Phasen P₁ und P₂ 377 bzw. 227 Fehler, wie in Abbildung 34 (S.75) dargestellt. Die Reduktion der klinisch potenziell relevanten Medikationsfehler war im Vergleich von P₀ zu P₁ statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher; vgl. Tabelle 17). Bezogen auf 1000 überprüfte Patiententage waren es 1388 klinisch potenziell relevante Medikationsfehler in P₀ und 468 bzw. 271 in P₁ und P₂ (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse klinisch potenziell relevante Medikationsfehler

Phase	Patienten [n]	MZ [n]	MF [n]	kprMF [n]	üPT [n]	kprMF/1000 üPT [n]	p-Wert [‡]
P ₀	117	11.755	1660	1160	836	1388	<0,001 [*]
P ₁	121	12.135	622	377	806	468	
P ₂	98	12.329	401	227	837	271	
Gesamt	336	36.219	2683	1764	2479	712	-

MZ = Medikationszeilen; MF = Medikationsfehler;
kprMF = klinisch potenziell relevante Medikationsfehler; üPT= überprüfte Patiententage
Statistischer Test: [‡] Exakter Test nach Fisher; ^{*}p-Wert < .001 (P₁ vs. P₀ bzw. P₂ vs. P₁)

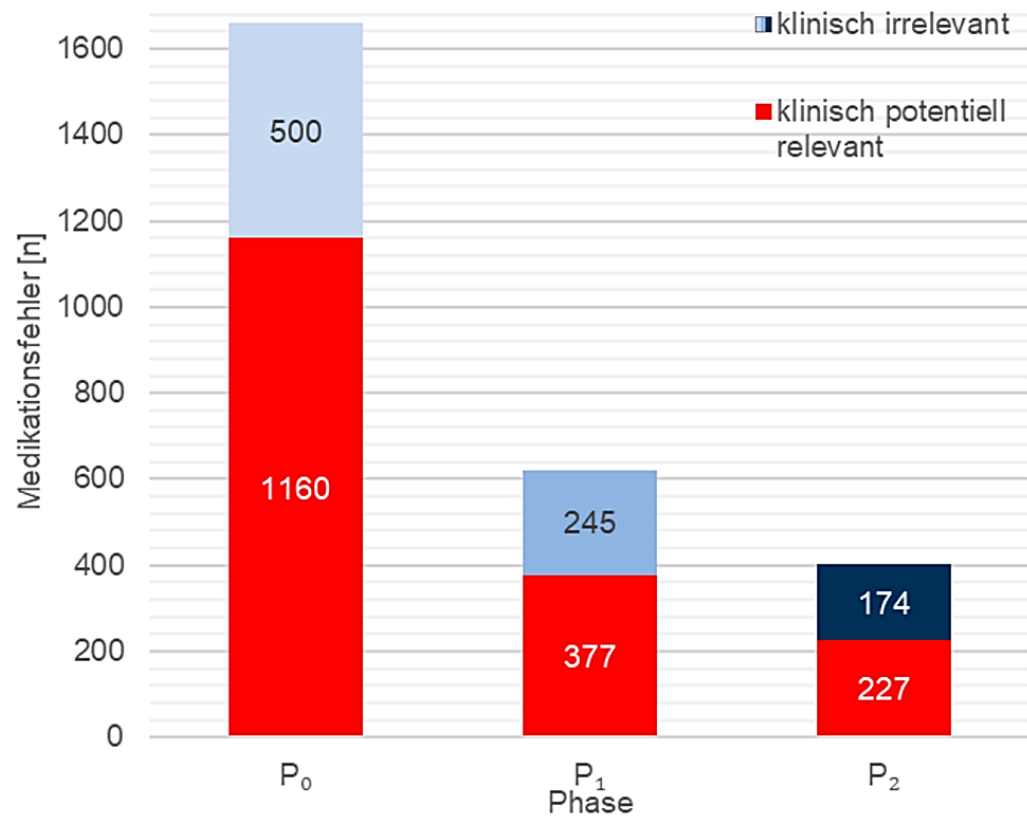


Abb. 34: Anteil klinisch potenziell relevanter Medikationsfehler

4.4 Deskriptive Analyse

Zur deskriptiven Analyse wurden die Gründe, die Akzeptanz (Ausgang) und Maßnahmen sowohl für die Medikationsfehler als auch für die Gesamtheit der pharmazeutischen Interventionen nach ihrer Häufigkeit ausgewertet.

4.4.1 Medikationsfehler

In der Kontrollphase P_0 wurden insgesamt 1660 Medikationsfehler erfasst. In P_1 und P_2 waren es 622 bzw. 401 fehlerhafte Verordnungen. Eine Gesamtübersicht über die Gründe der Medikationsfehler geben Tabelle 18 und Abbildung 35 (S.77).

Tabelle 18: Anzahl Medikationsfehlergrund pro Phase

Grund	P_0	P_1	P_2
(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben	113	66	37
(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet	361	126	82
Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt	3	0	0
Doppelverordnung	11	7	15
Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation	9	0	2
Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation	75	14	4
Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft	112	74	56
Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte, fehlt	183	35	22
Verordnete Applikationsart	240	38	4
Verordnete Applikationsdauer	12	5	3
Inkompatibilität/falsche Zubereitung angeordnet	4	10	11
Arzneimittel nicht auf die orale Darreichungsform umgestellt	0	3	0
(Fehlende) Dosisanpassung (an Organfunktion)	196	55	27
(Fehlerhafte) Dosis	177	70	59
(Fehlerhaftes) Dosisintervall	39	16	13
Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt/nicht beachtet	97	79	53
Unnötige Laborkontrolle durchgeführt	7	4	5
Inadäquate Behandlungsdauer für die Indikation	0	9	1
Kontraindikation	4	2	5
Keine Pause von AM, die präoperativ pausiert werden müssen	0	0	1
Interaktionen	17	9	1
AM – Arzneimittel; TDM – Therapeutisches Drug Monitoring			

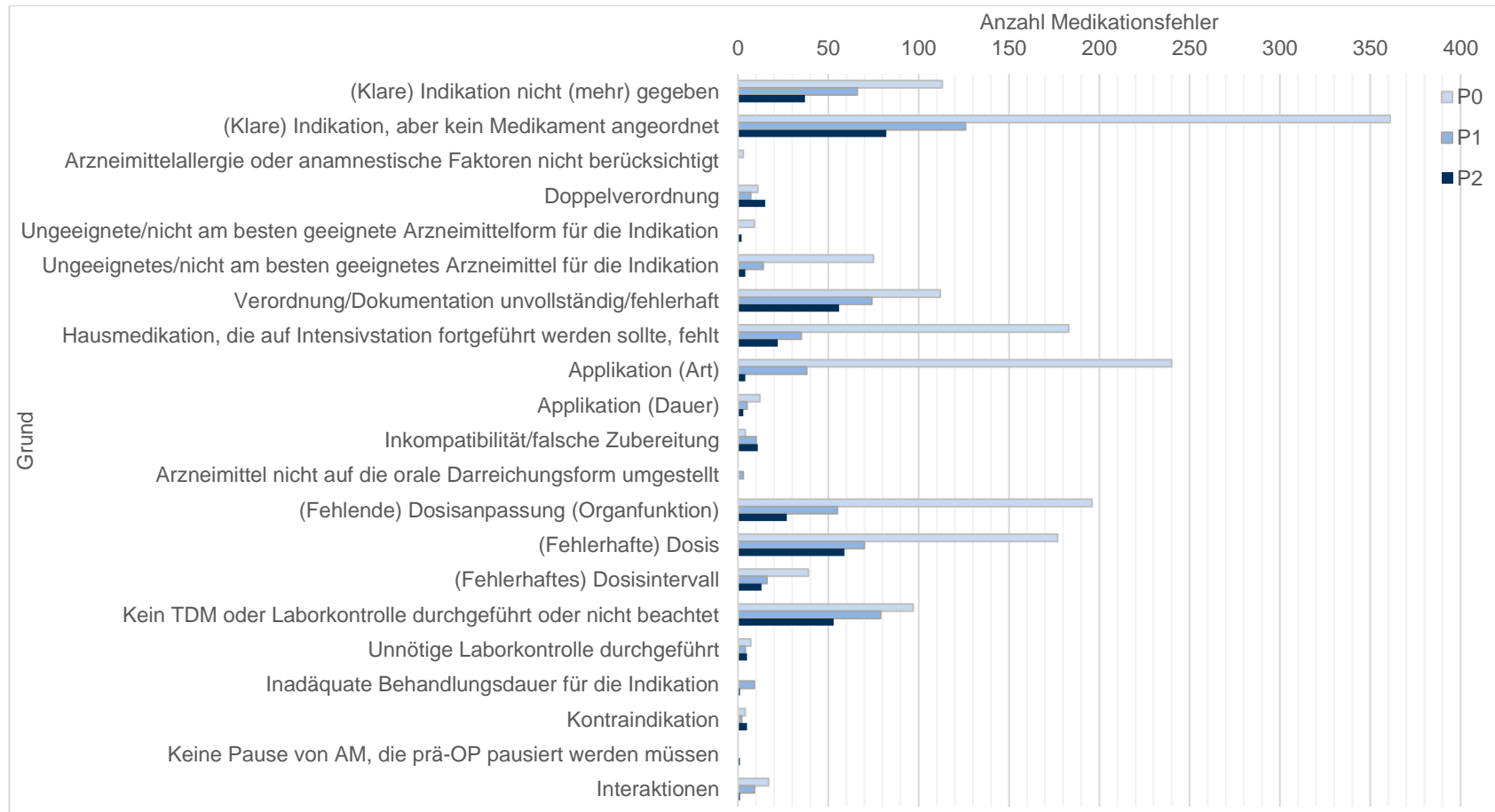


Abb. 35: Anzahl der Medikationsfehlergründe pro Phase nach Grund

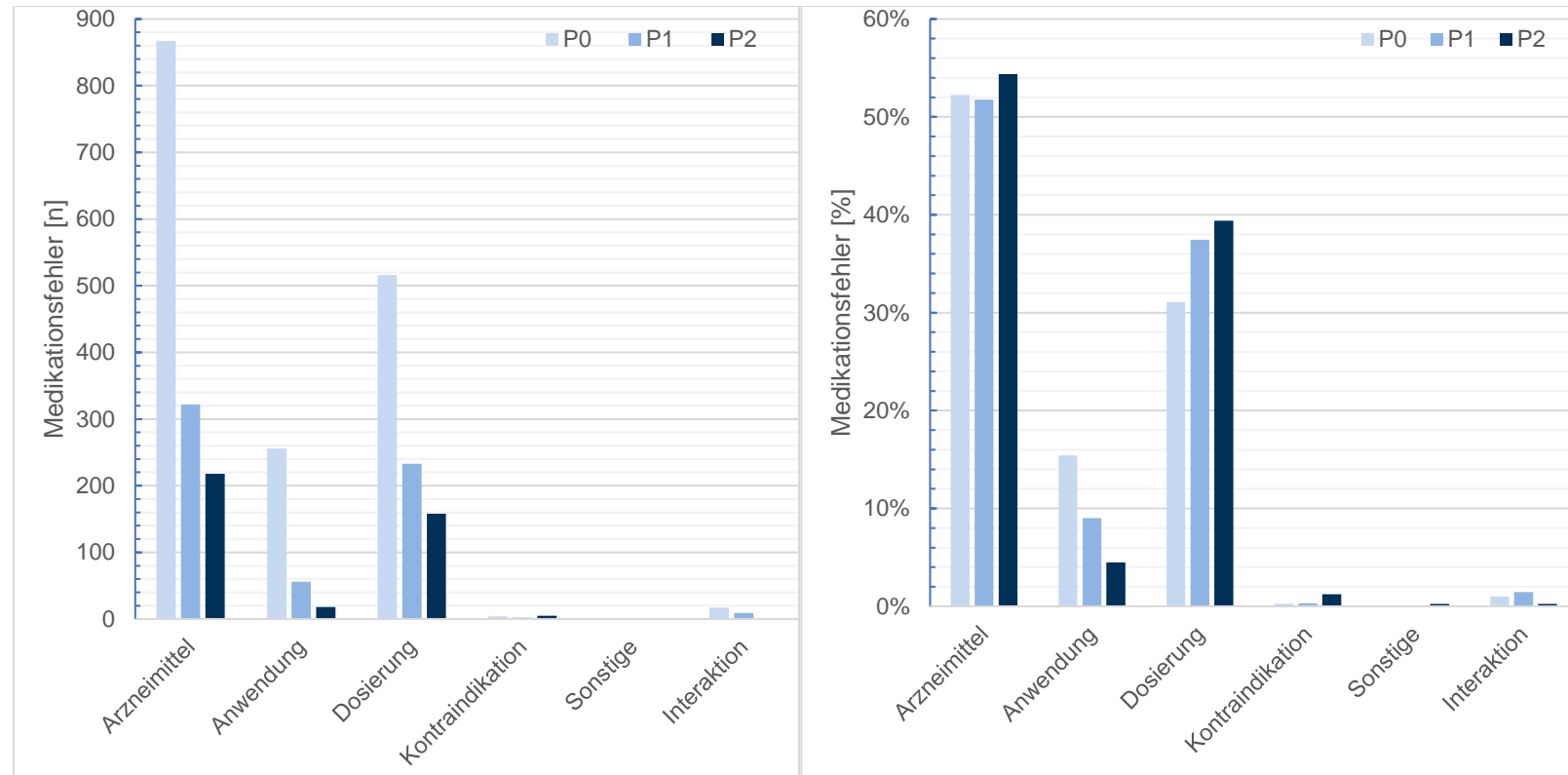


Abb. 36: Medikationsfehlergründe nach Kategorie gruppiert – total und relativ.

Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Medikationsfehler in Phase P₀ (n=1660), Phase P₁ (n=622) bzw. P₂ (n=401); Kategorisierung vgl. Tabelle 7; S.49.

Die Medikationsfehler lassen sich den folgenden Fehlerkategorien zuordnen (vgl. Tabelle 7; S.49):

- Arzneimittel
- Anwendung
- Dosierung
- Kontraindikation
- Interaktion
- Sonstige

Gruppiert nach diesen Fehlerkategorien sind Medikationsfehler aufgrund des Arzneimittels und der Dosierung am häufigsten vertreten (s. Abb. 36, S.78). Prozentual nimmt die Kategorie Dosierung im Verlauf der Studienphasen zu, während im Bereich der Anwendung eine kontinuierliche Abnahme zu verzeichnen ist. Der Anteil der Interventionen zum Arzneimittel bewegt sich in allen drei Studienphasen zwischen 51,8% und 54,4% (vgl. Abb. 36; S. 78). Der häufigste Grund für einen Medikationsfehler war in allen Studienphasen „([k]lare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet“. Die in Tabelle 19 dargestellten Top 5 Gründe für Medikationsfehler sind in P₁ und P₂ identisch, jedoch in ihrer Rangfolge unterschiedlich. Rang zwei bis fünf belegten in den Interventionsphasen die Gründe „[k]ein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt/nicht beachtet“, „[f]ehlerhafte Dosis“, „Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft“ und „([k]lare) Indikation nicht (mehr) gegeben“.

In Phase P₀ sind abweichend davon in der Top 5 „verordnete Applikation (Art)“, „(fehlende) Dosisanpassung (an Organfunktion)“ und „Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte, fehlt“ zu finden. Zusätzlich zur Gesamtanzahl der Medikationsfehler pro Phase ist in Tabelle 19 ein Bezug zu der

Anzahl der Medikationszeilen pro Phase hergestellt. Die Rangfolge der Gründe in allen Studienphasen ist als Ranking in eckigen Klammern angegeben. So sind die Gründe für Medikationsfehler, die in der Kontrollphase nicht unter den Top 5 gefunden wurden, zwar in der Rangfolge hochgestuft worden, diese haben aber in ihrer Gesamtzahl abgenommen (vgl. Tabelle 18; S. 76 und Tabelle 19).

Medikationsfehler, die eine höhere relative Anzahl in den Interventions- als in der Kontrollphase hatten (vgl. Tabelle 18; S.76) waren:

- Inkompatibilität/falsche Zubereitung angeordnet
- Arzneimittel nicht auf die orale Darreichungsform umgestellt
- inadäquate Behandlungsdauer für die Indikation
- Kontraindikation
- keine Pause von AM, die prä-OP pausiert werden müssen

Tabelle 19: Top 5 Medikationsfehler

	P₀ [nMZ= 11.755] Ranking(P₀ P₁ P₂)	P₁[nMZ= 12.135] Ranking(P₀ P₁ P₂)	P₂ [nMZ= 12.329] Ranking(P₀ P₁ P₂)
1	(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet [nMF = 361 3.07%] (1 1 1)	(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet [nMF = 126 1.03%] (1 1 1)	(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet [nMF = 82 0.67%] (1 1 1)
2	Verordnete Applikation (Art) [nMF = 240 2.04%] (2 7 13)	Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt/nicht beachtet [nMF =79 0.65%] (7 2 4)	(Fehlerhafte) Dosis [nMF = 59 0.48%] (5 4 2)
3	(Fehlende) Dosisanpassung (an Organfunktion) [nMF = 196 1.67%] (3 6 6)	Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft [nMF = 74 0.61%] (7 3 3)	Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft [nMF = 56 0.45%] (7 3 3)
4	Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte, fehlt [nMF = 183 1.56%] (4 8 7)	(Fehlerhafte) Dosis [nMF = 70 0.58%] (5 4 2)	Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt /nicht beachtet [nMF =53 0.43%] (7 2 4)
5	(Fehlerhafte) Dosis [nMF = 177 1.51%] (5 4 2)	(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben [nMF = 66 0.54%] (6 5 5)	(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben [nMF = 37 0.30%] (6 5 5)
nMZ – Anzahl der Medikationszeilen; nMF– Anzahl der Medikationsfehler TDM - therapeutisches Drug Monitoring Ranking(P ₀ P ₁ P ₂) – Ranking der Medikationsfehler in den einzelnen Studienphasen			

4.4.2 Interventionen

Während der Phasen P₁ und P₂ intervenierten die klinischen Pharmazeuten 1874 Mal. Davon wurden 1023 (54,6%) Interventionen als Medikationsfehler gezählt (Abb. 37, S.83). Der Anteil der Medikationsfehler an den pharmazeutischen Interventionen in P₁ beträgt 58,73%, in P₂ sind es 49,20% (vgl. Tabelle 20, S.82).

4.4.2.1 Interventionsgründe

Die Gründe für die Interventionen werden in Abbildung 37 und Tabelle 20 mit dem jeweiligen Anteil an Medikationsfehlern dargestellt. Hauptinterventionsgründe waren:

- (Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet
- (Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben
- Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet
- (Fehlerhafte) Dosis
- Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft
- (Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion).

Tabelle 20 stellt die Anzahl der Interventionsgründe der Phasen P₁ und P₂ gegenüber, inklusive des nominellen und prozentualen Anteils der Medikationsfehler an der Gesamtanzahl der Interventionen pro Interventionsgrund. Für die Interventionsgründe, die per Definition keine Medikationsfehler waren, ist in der Tabelle „nz“ für „nicht zutreffend“ vermerkt. Die Spalte MF [%] gibt den Anteil der Interventionen an, die auch als Medikationsfehler gezählt wurden.

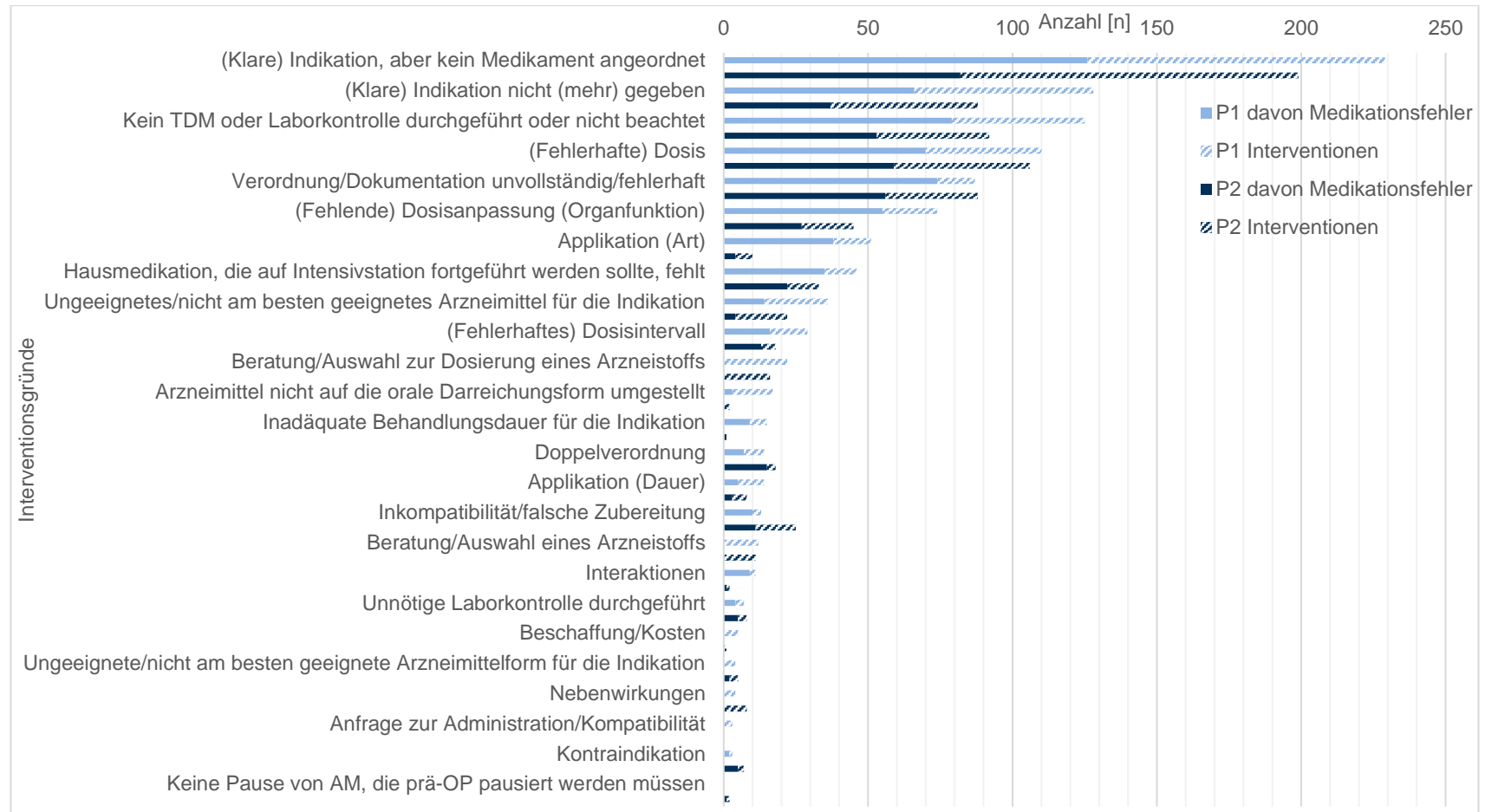


Abb. 37: Diagramm Interventions- und Medikationsfehlergründe

In Phase P_1 lag der höchste prozentuale Anteil von Interventionen, die Medikationsfehler waren bei den Interventionsgründen:

- Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft
- Inkompatibilität/falsche Zubereitung angeordnet
- Interaktion

Für die Interventionsphase P_2 waren es entsprechend die Interventionsgründe:

- (Fehlerhaftes) Dosisintervall
- Inadäquate Behandlungsdauer für die Indikation
- Doppelverordnung
- Kontraindikation

Hierbei muss beachtet werden, dass es für den Interventionsgrund „Inadäquate Behandlungsdauer“ nur eine Intervention während der Studienphase P_2 gab. Bis auf wenige Ausnahmen ging der Anteil der Medikationsfehler an den pharmazeutischen Interventionen beim Großteil der Interventionsgründe zurück.

Gruppiert man die Interventionsgründe entsprechend ihrer Leitthematik, so lassen sie sich, wie die Medikationsfehler, in sieben Kategorien einordnen (vgl. Tabelle 7; S.49):

- Arzneimittel
- Anwendung
- Dosierung
- Kontraindikation
- Nebenwirkung
- Interaktionen
- Sonstige

In Abbildung 38 (S. 85) sind die Ergebnisse nach Kategorie gruppiert, als absolute Werte und prozentual im Verhältnis der Anzahl der Interventionen für die Interventionsphasen dargestellt. Der Hauptanteil in beiden Phasen waren Interventionen bezüglich der Arzneimittel und der Dosierung. Prozentual gesehen nahmen die Interventionen zu Arzneimitteln einen höheren Anteil in P_2 als in P_1 ein.

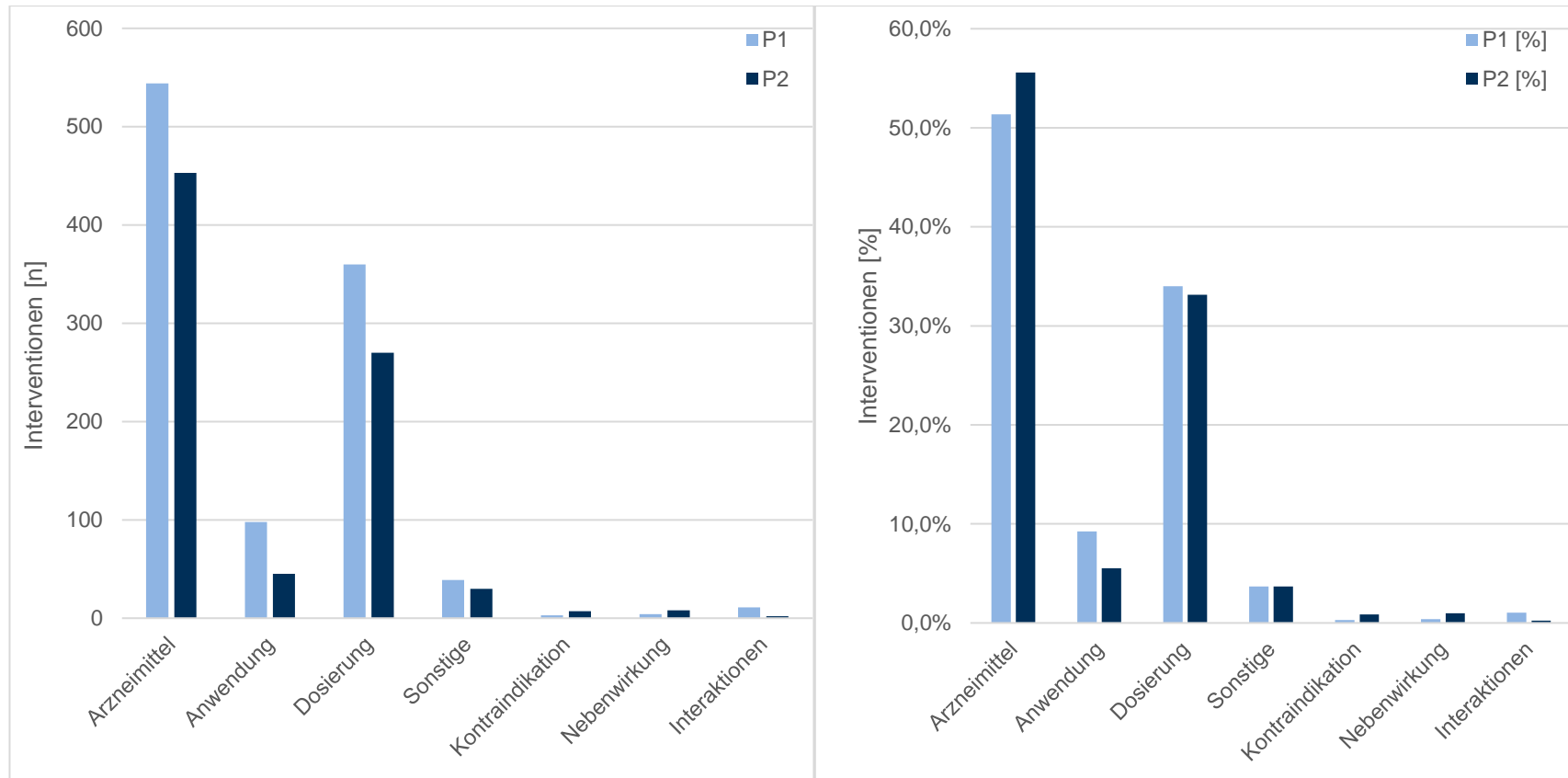


Abb. 38: Interventionsgründe gruppiert – total und relativ.

Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Gesamtzahl der Interventionen in Phase P₁ (n=1059) bzw. P₂ (n=815).

4.4.2.2 Akzeptanz

Übereinstimmung mit den Ärzten kam bei 77,8% (P₁) bzw. 80,7% (P₂) aller Interventionen zustande. Wurden die Interventionen nicht umgesetzt, so lag dies vor allem am fehlenden medizinischen Hintergrund des intervenierenden Pharmazeuten (7,1 % in P₁, bzw. 5,8% in P₂) oder einer negativen Nutzen-Risiko-Abwägung (6,2 % in P₁, bzw. 5,2% in P₂; s. Tabelle 21; Abb. 39, S.87). Vom Anteil der Interventionen, die Medikationsfehler waren, wurden 96,62% in P₁ und 98,25% in P₂ umgesetzt (vgl. Tabelle 22; Abb. 39). In Abbildung 39 sind die Interventionen und Medikationsfehler entsprechend Ihrer Akzeptanz dargestellt.

Tabelle 21: Akzeptanz der Interventionen

Ausgang	P ₁		P ₂	
	[n]	[%]	[n]	[%]
Arzt/Pflege informiert	85	8,0	68	8,3
Intervention vorgeschlagen und umgesetzt	824	77,8	658	80,7
Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (keine Kooperation)	3	0,3	0	0
Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (Nutzen-Risiko-Abwägung)	66	6,2	42	5,2
Intervention vorgeschlagen, Umsetzung nicht bekannt	6	0,6	0	0
Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (fehlender medizinischer Hintergrund des Pharmazeuten)	75	7,1	47	5,8
Gesamt	1059	100	815	100

Tabelle 22: Akzeptanz der Medikationsfehler

Ausgang	P ₁		P ₂	
	[n]	[%]	[n]	[%]
Arzt/Pflege informiert	16	2,57	6	1,50
Intervention vorgeschlagen und umgesetzt	601	96,62	394	98,25
Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (keine Kooperation)	1	0,16	0	0,00
Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (Nutzen-Risiko-Abwägung)	2	0,32	1	0,25
Intervention vorgeschlagen, Umsetzung nicht bekannt	1	0,16	0	0,00
Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (fehlender medizinischer Hintergrund des Pharmazeuten)	1	0,16	0	0,00
Gesamt	622	100	401	100

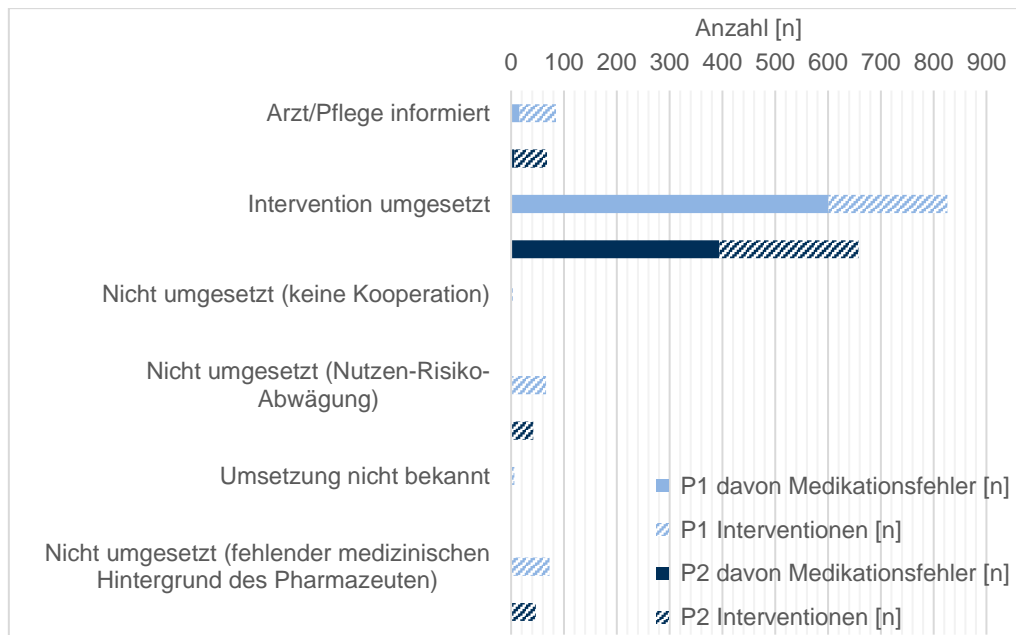


Abb. 39: Diagramm Ergebnisse Interventionsakzeptanz

Die Verteilung der Interventionsgründe der nicht umgesetzten Interventionen und davon anteiligen Medikationsfehler sind in Tabelle 23 (S.88) dargestellt. Die fünf häufigsten Interventionsgründe hierbei sind:

- (klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet
- (klare) Indikation nicht (mehr) gegeben
- kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet
- (fehlerhafte) Dosis
- (fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion)

Tabelle 23: Verteilung Interventionsgründe nicht umgesetzter Interventionen

Grund	P ₁		P ₂	
	Int [n]	davon MF[n]	Int [n]	davon MF[n]
(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben	33	1	22	0
(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet	59	3	56	1
Doppelverordnung	1	0	1	0
Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation	3	0	1	0
Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation	10	0	5	0
Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft	7	4	5	2
Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte, fehlt	9	2	3	1
Anfrage zur Administration/Kompatibilität	3	nz	0	nz
Verordnete Applikation (Art)	7	2	1	0
Verordnete Applikation (Dauer)	1	0	0	0
Inkompatibilität/falsche Zubereitung	2	0	3	0
Arzneimittel nicht auf orale Darreichungsform umgestellt	3	0	0	0
(Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion)	11	1	14	1
(Fehlerhafte) Dosis	24	3	21	1
(Fehlerhaftes) Dosisintervall	3	1	1	0
Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet	30	3	12	0
unnötige Laborkontrolle durchgeführt	2	1	0	0
Inadäquate Behandlungsdauer für die Indikation	4	0	0	0
Kontraindikation	0	0	3	1
Nebenwirkungen	3	nz	2	nz
Beratung/Auswahl eines Arzneistoffs	7	nz	2	nz
Beratung/Auswahl zur Dosierung eines Arzneistoffs	7	nz	3	nz
Beschaffung/Kosten	5	nz	1	nz
Interaktionen	1	0	1	0
Gesamt	235	21	157	7
Int – Interventionen; MF – Medikationsfehler; TDM – Therapeutisches Drug Monitoring; nz–nicht zutreffend				

4.4.2.3 Maßnahmen

Die Maßnahmen infolge der pharmazeutischen Interventionen lassen sich aus Tabelle 24 entnehmen. Die Maßnahmen, die aufgrund von Medikationsfehlern erfolgten, sind in Tabelle 25 aufgeführt. Die aufgrund der pharmazeutischen Interventionen und Medikationsfehler durchgeführten Maßnahmen sind nach Art und Anzahl in Abbildung 40 (S. 90) dargestellt. Die häufigsten Maßnahmen waren „Dosierung geändert“, „Arzneimittel neu angesetzt“ und „Information an Arzt/Pflege“. Bei fünf Interventionen in P₁ sind die Maßnahmen unbekannt (vgl. Abb. 40; S. 90).

Tabelle 24: Ergebnisse Maßnahmen infolge der Interventionen

Maßnahmen	P ₁		P ₂	
	[n]	[%]	[n]	[%]
Dosierung geändert	242	22,9	166	20,4
Arzneimittel neu angesetzt	204	19,3	180	22,1
Information an Arzt/Pflege	309	29,2	266	32,6
Arzneimittel gestoppt/pausiert	118	11,1	98	12,0
TDM oder Laborkontrolle empfohlen	75	7,1	59	7,2
Anweisung für die Applikation gegeben	63	5,9	18	2,2
Arzneimittel geändert	34	3,2	17	2,1
Formulierung geändert	9	0,8	11	1,3
(unbekannt)	5	0,5	0	0
Gesamt	1059	100	815	100

Tabelle 25: Ergebnisse Maßnahmen infolge der Medikationsfehler

Maßnahmen	P ₁		P ₂	
	[n]	[%]	[n]	[%]
Dosierung geändert	179	28,6	115	28,7
Arzneimittel neu angesetzt	158	25,2	110	27,4
Information an Arzt/Pflege	86	14,1	65	16,2
Arzneimittel gestoppt/pausiert	79	12,7	60	15,0
TDM oder Laborkontrolle empfohlen	58	9,3	36	9,0
Anweisung für die Applikation gegeben	35	5,6	5	1,2
Arzneimittel geändert	18	2,9	2	0,5
Formulierung geändert	9	1,4	8	2,0
(unbekannt)	0	0	0	0
Gesamt	622	100	401	100

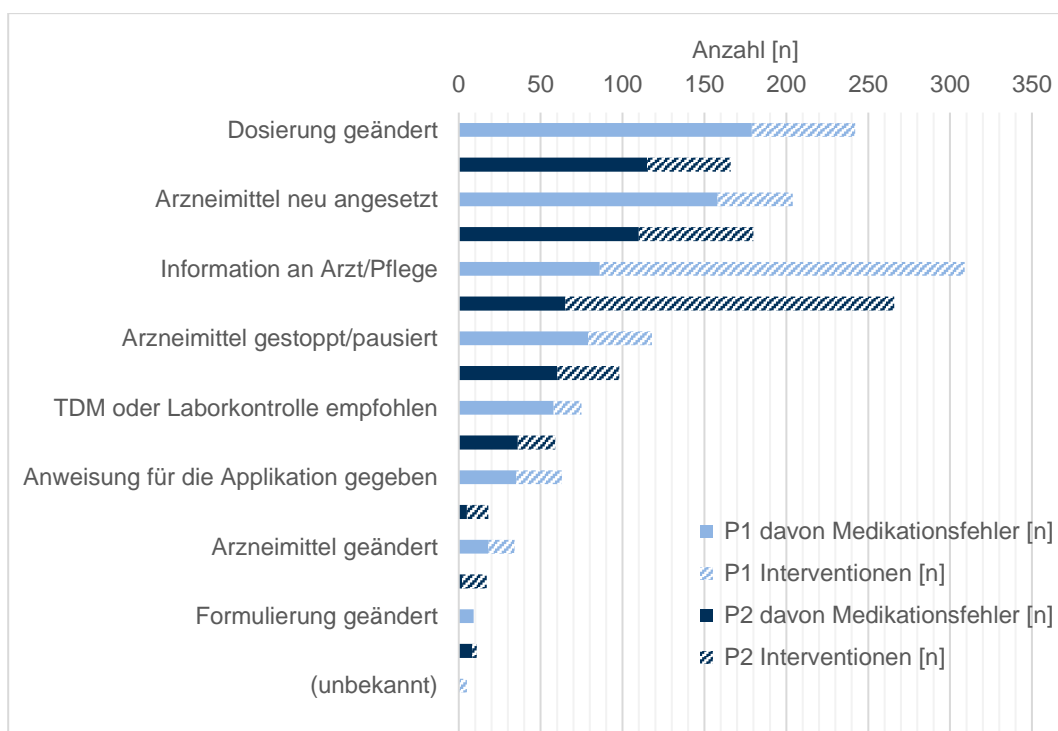


Abb. 40: Maßnahmen infolge der Interventionen und Medikationsfehler

4.5 Antiinfektivafreie Tage

Die Auswertung der antiinfektivafreien Tage erfolgte bezogen auf den einzelnen Patienten und die gesamten Studienphasen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnisse antiinfektivafreie Tage

Endpunkt	P ₀ (n=117)	P ₁ (n=120) ^a	P ₂ (n=98)
überprüfte Patiententage (üPT) [n] †	836	805*	837
üPT ohne systemische antiinfektive Therapie [n (%)] †	237 (28,3)	343 (42,6)	328 (39,2)
Exakter Test nach Fisher; p-Wert (P ₁ vs P ₀ bzw. P ₂ vs. P ₁)	<0,001		0,227
üPT ohne systemische antiinfektive Therapie [n] /1000 üPT [n]‡	283	426	392
üPT ohne systemische antiinfektive Therapie pro Patient [Median (25, 75 Quartil)] †	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 3.0)	1.0 (0.0, 4.0)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ bzw. P ₂ vs. P ₁)	0,478		0,925
Statistische Tests: ‡ Exakter Test nach Fisher † Mann-Whitney-U Test; * p < 0,05			
^a Daten eines Falles fehlen: üPT – überprüfte Patiententage			

4.5.1 Antiinfektivafreie Tage pro Studienphase

Während der Kontrollphase P_0 wurden 237 antiinfektivafreie Tage gezählt. In den Interventionsphasen P_1 und P_2 waren es jeweils 343 bzw. 328 Tage. In P_0 waren 28,3% der überprüften Tage antiinfektivafrei, in P_1 und P_2 waren es 42,6% bzw. 39,2%. Die Gesamtzahl der antiinfektivafreien Tage der einzelnen Studienphasen wird zur besseren Vergleichbarkeit mit 1000 überprüften Patiententagen ins Verhältnis gesetzt. Für P_0 ergeben sich daraus 283 antiinfektivafreie Tage/1000 überprüfter Patiententage.

Für P_1 und P_2 sind es entsprechend jeweils 426 bzw. 392 antiinfektivafreie Tage / 1000 überprüfter Patiententage (vgl. Tabelle 26; S.90 und Abb. 41; S. 91). Die Zunahme der antiinfektivafreien Tage pro Studienphase war von Phase P_0 zu P_1 statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fisher). Der Rückgang der antiinfektivafreien Tage in P_2 im Vergleich zu P_1 war statistisch nicht signifikant ($p = 0,227$; Exakter Test nach Fisher).

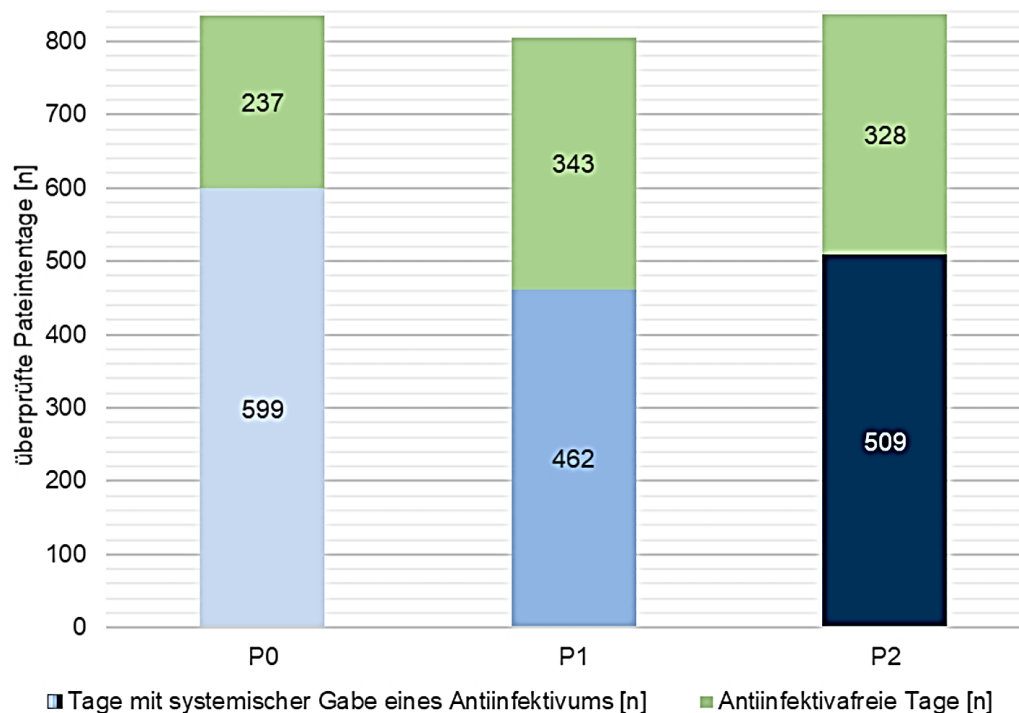


Abb. 41: Anteil der antiinfektivafreien Tage in den einzelnen Studienphasen

4.5.2 Antiinfektivafreie Tage pro Patient

Die Anzahl der Tage ohne systemische Antiinfektivagabe betrug im Median in allen drei Phasen 1,0. Das 0,75 Quartil betrug 3,0 Tage (P_0 , P_1) bzw. 4,0 Tage (P_2) (vgl. Tabelle 26; S.90 und Abb. 42). Die Anzahl der antiinfektivafreien Tage pro Patient unterscheiden sich nicht signifikant (p -Wert = 0,478 bzw. 0,925 [P_1 vs. P_0 bzw. P_2 vs. P_1]; Mann-Whitney-U Test).

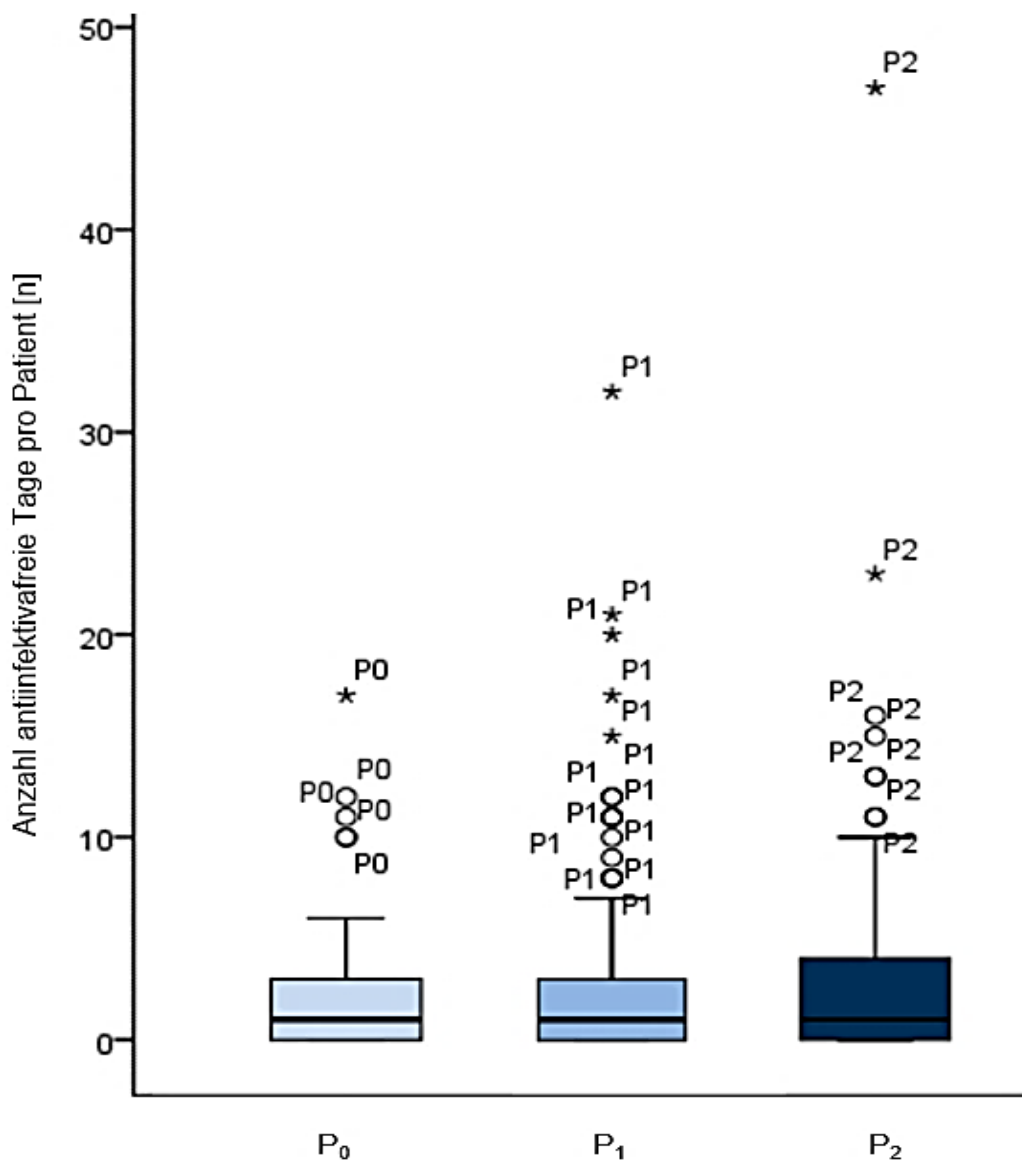


Abb. 42: Anzahl der antiinfektivafreien Tage pro Patient in den jeweiligen Studienphasen
Mit „o“ markierte Werte stellen Ausreißer, mit „*“ markierte Werte stellen Extremausreißer dar.

4.6 Fiktive Liegedauer

Im Median endete die fiktive Liegedauer nach 8,0 Tagen in P_0 , 7,0 Tagen in P_1 und 8,0 in P_2 (s. Tabelle 27). Der Vergleich der Phasen P_0 und P_1 ergab mit dem Mann-Whitney-U-Test einen p-Wert von 0,207, beim Vergleich von P_1 und P_2 entsprechend 0,298.

Die tatsächliche Liegedauer der Patienten endete im Median nach 8,0 Tagen in P_0 , nach 7,0 Tagen in P_1 und nach 9,0 Tagen in P_2 . Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienphasen ($p = 0,132$ bzw. $0,101$ [P_1 vs. P_0 bzw. P_2 vs. P_1]; Mann-Whitney-U Test).

In Abbildung 43 (S.94) sind für jede Studienphase die fiktive und die tatsächliche Liegedauer im Boxplot dargestellt.

Tabelle 27: Ergebnisse Fiktive Liegedauer

Endpunkte	P_0	P_1	P_2
Tatsächliche Liegedauer [Tage, Median (0,25, 0,75 Quartil)]	8.0 (5.0; 16.5)	7.0 (3.0; 16.0)	9.0 (4.0; 18.5)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P_1 vs. P_0 bzw. P_2 vs. P_1)	0,132		0,101
Fiktive Liegedauer [Tage, Median (0,25, 0,75 Quartil)]	8.0 (5.0, 14.75)	7.0 (3.0, 15.0)	8.0 (4.0, 15.0)
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P_1 vs. P_0 bzw. P_2 vs. P_1)	0,207		0,298

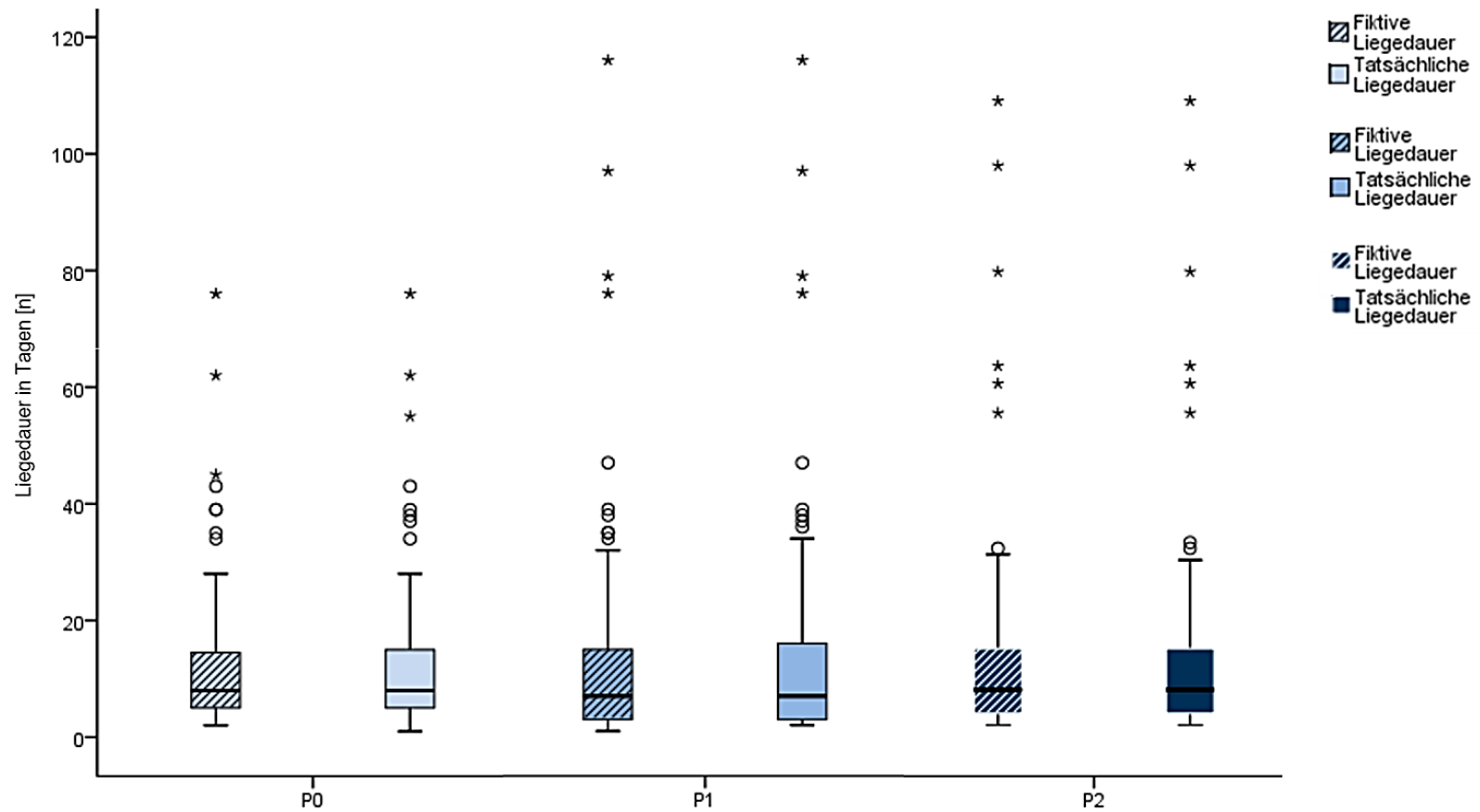


Abb. 43: Tatsächliche und fiktive Liegedauer aller Studienphasen in der Boxplot Darstellung
Mit „o“ markierte Werte stellen Ausreißer, mit „*“ markierte Werte stellen Extremausreißer dar.

4.7 Kosten

Es wurden die Arzneimittelkosten für alle Studienphasen erfasst. Für die pharmazeutischen Visiten der Interventionsphasen P_1 und P_2 wurden die zusätzlich entstandenen Personalkosten erhoben.

4.7.1 Arzneimittelkosten

Die Übersicht zu den ermittelten Arzneimittelkosten ist in Tabelle 28 zusammengestellt. Dabei wurde unterschieden in Gesamtkosten pro Phase mit und ohne die beschriebenen, ausgeschlossenen Medikamente (s. Kapitel 3.5, S.35). Die Gesamtkosten wurden in Kosten für Zusatzentgelte und neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (ZE/NUB) und Kosten ohne ZE/NUB Arzneimittel unterteilt. Bei ZE/NUB Arzneimitteln handelt es sich um Arzneimittel, die nicht in der Kostenpauschale für Arzneimitteltherapie bei stationärer Therapie eingepreist sind. Diese werden gesondert mit den Krankenkassen für den jeweiligen Patientenfall abgerechnet. Weiterhin wurden die Kosten für Antiinfektiva berechnet und analog mit und ohne ZE/NUB Arzneimittel aufgeführt. Der Mann-Whitney-U-Test ergab beim Vergleich der Kostenunterschiede der Studienphasen einen p- Wert von 0,232 (P_1 vs. P_0) bzw. 0,550 (P_2 vs. P_1).

Tabelle 28: Übersicht Arzneimittelkosten der einzelnen Studienphasen

Arzneimittelkosten	P ₀	P ₁	P ₂
Gesamt [€]	232.493,55	190.421,43	213.911,11
Mann-Whitney-U Test; p-Wert (P ₁ vs. P ₀ / P ₂ vs. P ₁)	0,232		0,550
ohne ausgeschlossene Medikamente [€]	230.719,95	189.048,49	213.138,96
ohne ZE/NUB [€]	117.264,41	96.160,37	98.601,22
ohne ZE/NUB; exkl. Antiinfektiva [€]	93.975,52	84.664,57	81.593,24
nur ZE/NUB [€]	115.229,14	94.261,06	115.309,89
Antiinfektiva [€]	103.018,25	31.969,25	61.468,27
Antiinfektiva ohne ZE/NUB [€]	23.288,89	11.495,80	17.007,98
Antiinfektiva nur ZE/NUB [€]	79.729,36	20.473,45	44.460,29

Die Gesamtarzneimittelkosten beliefen sich auf € 232.493,55 in P₀, € 190.421,43 in P₁ und € 213.911,11 in P₂. Ohne die von den pharmazeutischen Interventionen ausgeschlossenen Arzneimittel beliefen sich die Beträge auf € 230.719,95 (P₀), € 189.048,49 (P₁) und € 213.138,96 (P₂).

Wurden aus diesem Betrag die Kosten für Arzneimittel abgezogen, die der ZE oder NUB Abrechnungsregelung unterstellt waren, so beliefen sich die restlichen Kosten in P₀ auf € 117.264,41, in P₁ auf € 96.160,37 und in P₂ auf € 98.601,22. Analog betrugen die Kosten für ZE/NUB Arzneimittel in P₀ € 115.229,14, in P₁ € 94.261,06 und in P₂ € 115.309,89.

Betrachtet man den um ZE/NUB bereinigten Betrag abzüglich der Kosten für Antiinfektiva, so ergeben sich Beträge von € 93.975,52 in P₀, € 84.644,57 in P₁ und € 81.593,24 in P₂.

In Tabelle 29 (S. 97) wurden die Unterschiede in den Arzneimittelkosten zwischen den Studienphasen ermittelt. Negative Beträge sind als Einsparungen gegenüber der erstgenannten Phase zu verstehen. Positive Beträge sind als

Mehrkosten zu interpretieren. Verglichen mit den Kosten der Kontrollphase P_0 wurden in den Interventionsphasen P_1 und P_2 Einsparungen generiert. Beim Vergleich der Interventionsphasen entstehen Mehrkosten in Phase P_2 verglichen mit den entstandenen Kosten in P_1 . Eine Ausnahme hiervon ist der Kostenunterschied bei den Arzneimittelkosten ohne ZE/NUB exklusive der Antiinfektiva (vgl. Abb. 44; S. 98).

Tabelle 29: Unterschiede der Arzneimittelkosten

Unterschiede Arzneimittelkosten	P_0 vs. P_1 [€]	P_1 vs. P_2 [€]	P_0 vs. P_2 [€]
Gesamt	-42.072,12;	+23.489,68	-18.582,44
ohne ausgeschlossene Medikamente	-41.671,46	+24.090,47	-17.580,99
ohne ZE/NUB	-21.104,04	+2.440,85	-18.663,19
ohne ZE/NUB; exkl. Antiinfektiva	-9.310,95	-3.071,33	-12.382,28
Antiinfektiva	-71.049,00	+29.499,02	-41.549,98
Antiinfektiva ohne ZE/NUB	-11.793,09	+5.512,18	-6.280,91
Unterschiede Arzneimittelkosten	P_0 vs. P_1 [%]	P_1 vs. P_2 [%]	P_0 vs. P_2 [%]
Gesamt	-18,1	+12,3	-8,0
ohne ausgeschlossene Medikamente	-18,1	+12,7	-7,6
ohne ZE/NUB	-18,0	+2,5	-15,9
ohne ZE/NUB; exkl. Antiinfektiva	-9,9	-3,6	-13,2
Antiinfektiva	-69,0	+92,3	-40,3
Antiinfektiva ohne ZE/NUB	-50,6	+47,9	-27,0

Abbildung 44 verdeutlicht die Kostenunterschiede in Bezug auf die Gesamtkosten sowie auf die Untergruppe der Kosten für Antiinfektiva.

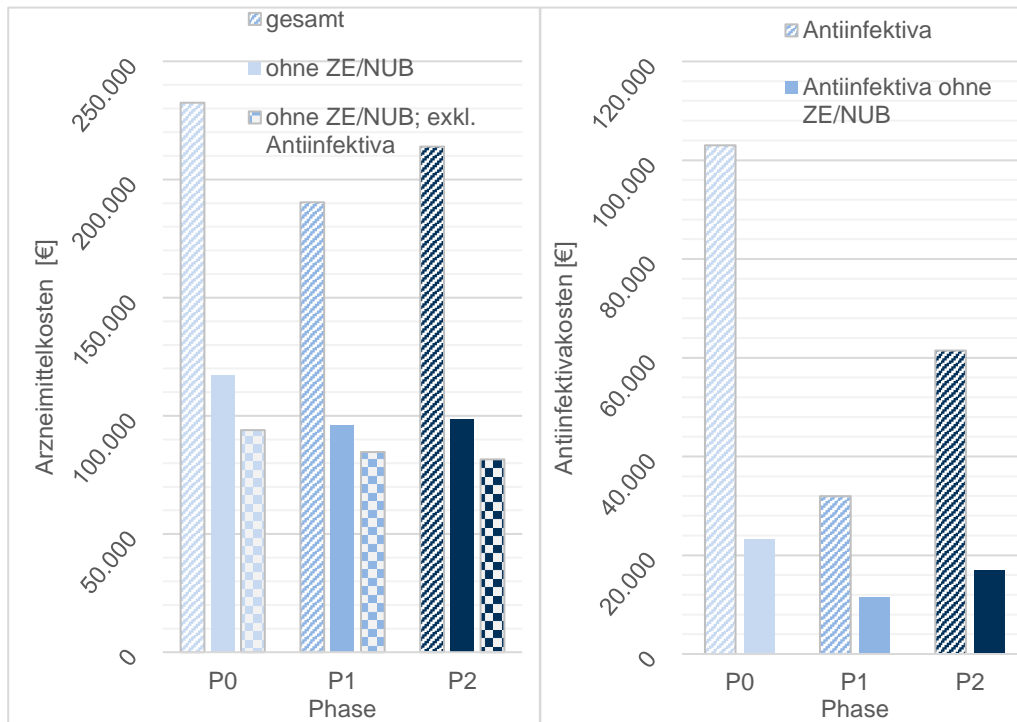


Abb. 44: Arzneimittelkosten und Antiinfektivakosten gesamt und ohne ZE/NUB

4.7.2 Personalkosten

Tabelle 30 fasst die erhobenen Kenngrößen und die sich daraus ergebenden Kosten für den Personaleinsatz in den Interventionsphasen P₁ und P₂ zusammen. Den Kosten für den Pharmazeuten bzw. Mediziner liegen als Stundenlohn 26 € brutto bzw. 40 € brutto zugrunde. Die Gesamtpersonalkosten der Studienphase P₁ von 3426,90 € resultieren in 4,16 € Gesamtpersonalkosten pro überprüfem Patiententag bzw. visitierten Patienten. In P₂ ergeben sich durch die zusätzliche Visitenbegleitung Gesamtpersonalkosten von 5937,20 € und entsprechend 7,19 € pro visitierten Patienten und Tag. Die Personalkosten waren in P₁ und P₂ signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

Tabelle 30: Ergebnisse Personalkosten

Kenngröße	P ₁	P ₂
Überprüfte Patiententage (üPT) [n]	823	826
Dauer Kurvenvisite (DK) [min]	4098	4248
Dauer Gespräch (DG) [min]	1501	614
Dauer Visite (DV) [min]	-	3110
Zeitaufwand Pharmazeut [min]	5599	7972
Zeitaufwand Mediziner (P ₂ inkl. Visite) [min]	1501	3724
Kosten Pharmazeut (GP) [brutto; €]	2426,23	3454,53
Kosten Mediziner (GM) [brutto; €]	1000,67	2482,67
Gesamtpersonalkosten/Studienphase (GPK) [€]	3426,90	5937,20
Gesamtpersonalkosten/visitierter Patient/Tag (PKVP) [€]	4,16	7,19
Kosten Pharmazeut [brutto; p-Wert; Mann-Whitney-U-Test]	<0,001	
Kosten Mediziner [brutto; p-Wert; Mann-Whitney-U-Test]	<0,001	

5 Diskussion

5.1 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation

Die Patientenkollektive der drei Studienphasen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Liegedauer auf der Intensivstation, Organdysfunktionen und der SAPS II Scores. Die Krankheitsschwere ist zwischen den Gruppen vergleichbar. Unterschiede wurden in der Anzahl der invasiv beatmeten Tage und der Gesamtbeatmungsdauer gefunden (s. Tabelle 13; S.69). Daraus ergab sich kein signifikanter Effekt auf die Liegedauer auf den Intensivstationen. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieser Parameter die Vergleichbarkeit der Gruppen nicht einschränkt.

5.2 Medikationsfehler

Während der Kontrollphase wurden 1660 Medikationsfehler bei 11.755 Medikationszeilen gezählt. Die Anzahl der gefundenen Medikationsfehler in den Interventionsphasen (622 Medikationsfehler bei 12.135 Medikationszeilen [P₁] bzw. 401 Medikationsfehler bei 12.329 Medikationszeilen [P₂]) war geringer als die Anzahl der Medikationsfehler in P₀. Dies bestätigt die Hypothese, dass die Kurvenvisite der klinischen Pharmazeuten zu einer signifikanten Reduktion der Medikationsfehler im Vergleich zur Kontrollphase führt. Es wurden 380 Medikationszeilen mehr in Phase P₁ als in Phase P₀ überprüft. In der Interventionsphase P₂ waren es 194 überprüfte Medikationszeilen mehr als in P₁ (vgl. Tabelle 15; S.72). Obwohl in P₁ und P₂ jeweils mehr Medikationszeilen überprüft wurden, reduzierte sich die Medikationsfehlerrate.

Eine verstärkte Einbindung der klinischen Pharmazeuten durch die zusätzliche Teilnahme an der täglichen Visite der Ärzte führte zu einer weiteren Reduktion der Medikationsfehler, wie die Ergebnisse der Phase P₂ belegen (479 Medikationsfehler [P₂] vs. 772 Medikationsfehler [P₁] jeweils pro 1000 überprüfter Patiententage). Verglichen mit P₁, wurde die Rate der Medikationsfehler von 5.13% auf 3.25% durch die zusätzliche Visitenbegleitung gesenkt.

Es wurden signifikant weniger Medikationsfehler in der Unterteilung P_{1.2} im Vergleich zu P_{1.1} gefunden (274 Medikationsfehler vs. 348 Medikationsfehler). Dies bestärkt die Annahme, dass es durch die Einbindung des klinischen Pharmazeuten auf der Intensivstation im Rahmen von Kurvenvisiten ein Lerneffekt bei den Ärzten und dadurch eine weitere Reduktion der Medikationsfehler eintritt. Dieser Lerneffekt sollte jedoch nicht ausschließlich auf die Ärzte zurückgeführt werden. Insgesamt kam es zu einer besseren interprofessionellen Zusammenarbeit und einer Implementierung des klinischen Pharmazeuten in das multidisziplinäre Team der Intensivstation. Die Anwesenheit der klinischen Pharmazeuten auf Station und die Zusammenarbeit aller Professionen führte zu einem gegenseitigen Lerneffekt, von dem alle Beteiligten Nutzen ziehen.

Die Beobachtungsstudie von Kopp und Kollegen (USA) fand eine Medikationsfehlerrate von einem Medikationsfehler für jedes vierte verabreichte Medikament. Dabei wurden alle Arten von Medikationsfehlern eingeschlossen [81]. Die im Vergleich höhere Rate an Medikationsfehlern in der vorliegenden Studie (P₀:14,12%) kann in den methodischen Unterschieden begründet sein. Kopp und Kollegen erfassten Medikationsfehler in allen Phasen des Medikationsprozesses, während in der vorliegenden Studie ausschließlich Verordnungsfehler erhoben wurden [81]. Von allen als klinisch wichtig

bewerteten Medikationsfehlern ($n=132$) bei Kopp et al. waren 48 Fehler bei der Verordnung entstanden. Den Ergebnissen lagen 645 überprüfte Medikationsdosen zugrunde [81].

Die Rate von 1986 Medikationsfehler/1000 überprüfte Patiententage (P_0) unterscheidet sich von den Ergebnissen von Klopotoska et al. (Niederlande) in der Kontrollphase (190,5 Medikationsfehler/1000 überprüfte Patiententage) [1]. Dies ist vermutlich den Unterschieden in den Definitionen und der Erfassungsmethodik der Medikationsfehler sowie Unterschieden im Studiendesign geschuldet. Um ein präzises und mathematisch schlüssiges Ergebnis zu erhalten, wurden in der vorliegenden Studie alle Medikationsfehler an jedem Tag, an dem sie im überprüften Zeitraum auftraten, gezählt.

Ein wesentlicher Unterschied zur Studie von Klopotoska et al. besteht im Design der Kontrollphase. Diese Phase belief sich bei Klopotoska und Kollegen auf drei Wochen und wurde mit einem Interventionszeitraum von acht Monaten verglichen. In der vorliegenden Studie waren die Kontroll- und die Interventionsphasen jeweils gleich lang. Auch bei der Erfassung der Medikationsfehler in der Kontrollphase gab es einen entscheidenden Unterschied. Während in der vorliegenden Studie die Medikationsfehler retrospektiv und bei jedem Auftreten erneut gezählt wurden, führten Klopotoska et al. eine prospektive Kontrollphase durch, sodass aus ethischen Gründen gefundene Fehler sofort korrigiert wurden [1].

Die erfassten Medikationsfehler wurden mit den gezählten Medikationszeilen ins Verhältnis gesetzt. Die Medikationszeilen dienten als Basiswert. Eine Medikationszeile konnte entweder korrekt oder fehlerhaft sein, sodass ein Fehler immer einer konstanten mathematischen Bezugsgröße gegenüberstand. Werden Medikationsfehler, wie in zahlreichen veröffentlichten Studien geschehen, mit

überprüften Patiententagen ins Verhältnis gesetzt, ist keine Aussage darüber möglich, wie viele Medikationen dem Ergebnis zugrunde liegen. Gerade bei Intensivpatienten kann die Anzahl der verordneten Medikationen stark variieren (bspw. im Bereich von acht bis 24 Medikationszeilen/Tag). Diesen Gegebenheiten wurde beim vorliegenden Studiendesign Rechnung getragen.

Das gewählte Studiendesign der vorliegenden Studie schränkt die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft ein. Während der Kontrollphase wurden die Medikationsfehler aus ethischen Gründen retrospektiv ermittelt, diskutiert und bewertet. Die Ermittlung der Medikationsfehler erfolgte durch eine der beiden Pharmazeuten, die auch in den Interventionsphasen an der Fehlererhebung beteiligt war. Die Bewertung der Fehler wurde durch den Studienleiter und Direktor der Klinik für AINS durchgeführt. Der Vorteil bei diesem Vorgehen war, dass die Standards und Arbeitsabläufe vertraut waren und in die Bewertung mit einfließen konnten. Der Nachteil ist eine mögliche Verzerrung, der durch das Hinzuziehen weiterer externer pharmazeutischer und medizinischer Gutachter entgegengewirkt werden könnte. Da die Datenmenge sehr umfangreich und der Aufwand hoch war, wären zusätzliche personelle Ressourcen in Form von externen Gutachtern mit sehr hohen Kosten verbunden gewesen. Die zusätzliche Objektivität wäre zulasten der Bewertung der individuellen Einzelfälle gewonnen worden. Die Falldetails waren den Prüfern bekannt und konnten in die Bewertung mit einbezogen werden, um klinisch relevante Ergebnisse zu erzielen. In den Interventionsphasen wurden die potenziellen Verschreibungsfehler während der täglichen Routine prospektiv durch zwei Pharmazeuten erhoben und mit dem jeweils diensthabenden Oberarzt diskutiert. Durch das Hinzuziehen des Oberarztes und des zweiten Pharmazeuten konnte eine größere Objektivität gewährleistet werden. Durch den zweiten Pharmazeuten verringerte sich auch die Wahrscheinlichkeit des Übersehens von Medikationsfehlern, da nach dem Vier-Augen-Prinzip gearbeitet wurde.

Von Interventionsphase P₁ an war den Ärzten bewusst, dass eine Studie bezüglich der Verordnungsfehler durchgeführt wurde. Dadurch ist nicht auszuschließen, dass ihr Handeln davon bereits beeinflusst wurde. Dieser Effekt dürfte allerdings nur bedingt mit einem tatsächlichen Hawthorne Effekt vergleichbar sein [151–153]. Das Bewusstsein, dass täglich die erstellten Verordnungen durch eine weitere Person, in diesem Fall den klinischen Pharmazeuten, auf Fehler überprüft werden, kann zu einem verstärkten Fokus auf die Medikamentenverordnung geführt haben. Dieser Effekt nivelliert sich wahrscheinlich mit der Zeit, da es dem Arzt immer ein Anliegen ist, möglichst keine Fehler bei der Therapie des Patienten zu machen. Außerdem werden die Anwesenheit des Pharmazeuten und die Anmerkungen zu Medikationsfehlern ein Teil der täglichen Routine. Dadurch können Lerneffekte bei allen Beteiligten erzielt werden.

Eine zusätzliche unabhängige retrospektive Analyse der Phasen P₁ und P₂ durch weitere klinische Pharmazeuten, die nicht im Rahmen dieser Studie involviert waren, hätte zur Optimierung des Studiendesigns beitragen können.

Während der Evaluationsphase wurden alle potenziellen Medikationsfehler mit dem Direktor der Klinik für AINS besprochen und nur nach dessen Einverständnis als Medikationsfehler gezählt. Außerdem mussten sich während der Interventionsphasen P₁ und P₂ beide klinischen Pharmazeuten bezüglich eines potenziellen Medikationsfehlers einig sein, um diesen später mit dem Oberarzt zu diskutieren. Nur wenn auch der Oberarzt zustimmte, wurde der potenzielle Medikationsfehler als Medikationsfehler gezählt.

5.3 Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler

Die signifikante Reduktion der Rate der klinisch potenziell relevanten Medikationsfehler von 9,9% in P_0 auf 3.1% in P_1 und 1.8% in P_2 indiziert einen positiven Einfluss der pharmazeutischen Interventionen auf die Arzneimitteltherapiesicherheit. Durch den Verzicht auf die Klassifikation nach NCC MERP ist der Vergleich zu Ergebnissen anderer Studien erschwert. Auch die Bewertung und Klassifizierung der Schwere der Medikationsfehler durch nur einen Experten ließe sich durch mehrere Beteiligte am Entscheidungsprozess verbessern. Durch eine retrospektive Bewertung der Medikationsfehler und die Beurteilung des weiteren Verlaufs in allen Studienphasen, könnte eine genauere Aussage ermöglicht werden.

In der Beobachtungsstudie von Kopp und Kollegen (USA) wurden an 16,5 Beobachtungstagen auf einer 16 Betten Intensivstation 132 klinisch wichtige Medikationsfehler erfasst. Davon waren 53 Fehler während der Stadien der Verordnung bzw. der Übertragung aufgetreten. Im Beobachtungszeitraum wurden 645 Medikationen verabreicht [81]. Setzt man die 53 Fehler ins Verhältnis zu den beobachteten Medikationsgaben, so erhält man eine Fehlerrate von 8,2%, welche die Autoren so nicht angegeben haben. Obwohl die so errechnete Medikationsfehlerrate den Ergebnissen der vorliegenden Studie ähnelt, müssen Unterschiede im Studiendesign und der Studienpopulation bei der Bewertung berücksichtigt werden. Bei Kopp et al. wurde eine direkte Beobachtungsstudie durchgeführt, die alle Arten von Medikationsfehlern erfasste und bei der auch Gesundheits- und Krankenpfleger beim Umgang mit den Arzneimitteln beobachtet wurden. Die bei Kopp und Kollegen eingeschlossenen Patienten erhielten im Median nur acht Medikamente. In der vorliegenden Studie wurden den Patienten an ihrem ersten Tag auf der Intensivstation im Median 13-14 Medikamente verordnet. Außerdem wurde die von Kopp et al. untersuchte

Station bereits durch einen klinischen Pharmazeuten im Rahmen von Kurvenvisiten und Visitenbegleitung betreut [81].

In der Studie von Rothschild und Kollegen (USA), die sich mit dem Auftreten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender Behandlungsfehler befasste, wurden 127,8 Medikationsfehler/1000 Patiententage gefunden. Diese Studie wurde von Ärzten durchgeführt und hatte die Behandlungsfehler im Ganzen im Fokus. Darüber hinaus war das Patientenkollektiv internistisch, die untersuchten Stationen hatten ein CPOE (computerized physician order entry) und einen Stationsapotheker zum Zeitpunkt der Datenerhebung [68]. In Anbetracht dieser Voraussetzungen ist die Fehlerrate von P₂ (479 Medikationsfehler/1000 Patiententage) noch am ehesten mit den Ergebnissen von Rothschild und Kollegen vergleichbar. Die unterschiedlichen Ergebnisse können in den verschiedenen Zielsetzungen der Studien (Behandlungsfehler vs. Medikationsfehler) und den abweichenden Zusammensetzungen der Studienkollektive begründet sein. Weiterhin können die unterschiedlichen Herangehensweisen und Sensibilisierungen von Ärzten und Pharmazeuten zu einer Selektion bei der Datenerhebung führen.

Die Anzahl der klinisch potenziell relevanten Medikationsfehler (1388 [P₀] bzw. 468 und 271 [P₁ und P₂] /1000 überprüfte Patiententage) unterscheidet sich auch stark von der von Kaushal et al. (USA) erhobenen Anzahl (29 schwerwiegende Medikationsfehler/1000 überprüfte Patiententage). In dieser Studie wurden unter anderem auf einer pädiatrischen Intensivstation mit einem in Vollzeit angestellten Pharmazeuten die Medikationsfehler durch Gesundheits- und Krankenpfleger erhoben und von Ärzten bewertet [80]. Es stellt sich beim Vergleich dieser Ergebnisse die Frage, ob durch die Art der Fehlererfassung durch die Pflege bei Kaushal et al. bereits ein Selektionsbias eingeführt wurde.

Eine Bewertung der pharmazeutisch erhobenen Medikationsfehler durch Ärzte, wie in unserer Studie, kann, verglichen mit einer nur von klinischen Pharmazeuten vorgenommenen Bewertung, wie in der Studie von Kłopotowska et al. (Kontrolle: 53,6 vs. Intervention: 16,1 potentiell schädliche Verschreibungsfehler/1000 Patiententage) zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Diese These wird durch das Untersuchungsergebnis von Mac Laren und Kollegen gestützt. Sie konnten zeigen, dass Ärzte pharmazeutische Dienstleistungen tendenziell vorteilhafter bewerten als die Pharmazeuten selbst [154].

Es war eine wohlüberlegte Entscheidung in dieser Studie nicht die NCC MERP Kategorien zur Bewertung der Relevanz der Medikationsfehler heranzuziehen. Aufgrund der Komplexität der Erkrankungen und Medikationen von Intensivpatienten, kann ein unerwünschtes Ereignis schwerlich nur einem bestimmten Arzneimittel oder Fehler zugeordnet werden. Die Medikationsfehler wurden aufgrund dessen von dem Studienleiter und Direktor der Klinik für AINS anhand der beschriebenen Kriterien bewertet.

Eine mögliche Quelle für Verzerrungen war auch für diesen Endpunkt das Studiendesign. Prospektiv ist es schwieriger zu beurteilen, welche Konsequenzen ein erfasster potenzieller Verschreibungsfehler für den jeweils betroffenen Patienten hat. Retrospektiv kann es eine Herausforderung sein, den bekannten Behandlungsverlauf des Patienten bei der Bewertung der potenziellen Verschreibungsfehler nicht mit in Betracht zu ziehen. Es kann hierdurch auch bei der Bewertung der Schwere der Medikationsfehler bspw. bei der Wahl eines Antibiotikums zu Verzerrungen kommen. Erschwerend kommt hinzu, dass viele Therapiekonzepte in der Intensivmedizin sehr kontrovers diskutiert und umgesetzt werden, wie zum Beispiel die intermittierende oder kontinuierliche Gabe von Betalactam-Antibiotika oder die Stressulkus-Prophylaxe [114,147,155–157]. Die Komplexität der Intensivmedizin und der medizinische

Fortschritt, die bei diesem Patientenkollektiv berücksichtigt werden müssen, können die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse einschränken.

Ethische Bedenken machen bei der Untersuchung von Medikations- und Verschreibungsfehlern eine prospektive Kontrollgruppe ohne unverzügliche Fehlerkorrektur undenkbar.

5.4 Deskriptive Analyse

5.4.1 Medikationsfehler

Verglichen mit den Ergebnissen internationaler Studien, finden sich die Top 5 Fehlergründe aller Studienphasen (vgl. Tabelle 19; S.80) in den fünf häufigsten Interventions- und Fehlergründen internationaler Studien [1,3,7,41,86,88].

Betrachtet man die prozentualen Anteile der Medikationsfehler an ihrer Gesamtzahl, so fällt über die Studienphasen eine Zunahme der Relevanz der Fehler zu Dosierungen auf (vgl. Abb. 36; S.78). Diesem Teilaspekt sollten die klinischen Pharmazeuten besondere Aufmerksamkeit zukommen lassen.

Der häufigste Medikationsfehler- und Interventionsgrund in allen Studienphasen war das Fehlen eines indizierten Medikaments (vgl. Tabelle 18; S 76 und Tabelle 20; S.82). Dabei handelte es sich meist um nicht umgesetzte Medikamentenstandards. Die von den klinischen Pharmazeuten angeregten Neuverordnungen führten dazu, dass diese Standards umgesetzt wurden. Die pharmazeutischen Interventionen können durch die Initiation einer korrekten Umsetzung der Arzneimittelstandards dazu beigetragen haben, dass eventuelle

Folgekosten und verlängerte Liegedauer vermieden wurden. Dies kann beispielsweise durch die Anregung einer Prophylaxe von Magenulzera oder eines akuten Abdomens infolge eines Ileus erfolgen. Diese Schlussfolgerung sollte durch weitergehende Studien überprüft werden.

Deutliche Verbesserungen konnten bezüglich der Medikationsfehler aufgrund von „[v]erordneter Applikation (Art)“, „([f]ehlender) Dosisanpassung (an Organfunktion)“ und „Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte fehlt“ erzielt werden, im Vergleich der Kontrollphase zu den Interventionsphasen (vgl. Tabelle 18, S. 76).

Die Interventionen bezüglich der verordneten Applikationsart bezogen sich zu einem großen Anteil auf Verordnungen des Ulkustherapeutikums Sucralfat. Diese Verbindung aus Saccharosesulfat und Aluminium wurde zur Stressulkus-Prophylaxe eingesetzt. Da diese Substanz jedoch ein großes Interaktionspotential durch die Adsorption einer Vielzahl anderer, gleichzeitig verabreichter Arzneistoffe birgt, muss Sucralfat mit zeitlichem Abstand zu anderen Arzneimitteln verabreicht werden. Darüber hinaus ist es erforderlich, Sucralfat nüchtern oder 30-60 Minuten vor der Mahlzeit einzunehmen [158]. Intensivpatienten, die mit einer Magensonde versorgt sind, bekommen meist eine kontinuierliche Zufuhr von Sondennahrung, sodass Ernährungspausen erforderlich sind, um Sucralfat korrekt zu verabreichen. Durch diese vielfältigen Anforderungen an eine fehlerfreie Applikationsart des Sucralfats entsteht mit der Verordnung dieses Wirkstoffes ein hohes Fehlerpotential. Aufgrund der fehleranfälligen Handhabung des Sucralfats wurde dieser Arzneistoff zur Stressulkus-Prophylaxe im Verlauf der Studie durch Ranitidin ersetzt.

Die Anzahl der Medikationsfehler bezüglich der fehlenden Dosisanpassung an die Organfunktionen wurden durch die klinischen Pharmazeuten vom

Kontrollwert von 196 auf 55 in P_1 und 27 in P_2 reduziert (vgl. Tabelle 18; S.76). Dies kommt einer relativen Reduktion von 71,9% (P_1 vs. P_0) bzw. 86,2% (P_2 vs. P_0) gleich. Insgesamt konnte in der übergeordneten Kategorie der Dosierungsfehler ein deutlicher Rückgang während der Interventionsphasen verzeichnet werden (vgl. Abb. 36; S. 78). Vorrangig wurden hierbei Dosierungen an die Nierenfunktion bzw. an die erforderliche Dosis bei CVVH (kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration) angepasst.

Das Ansetzen von Hausmedikationen, die auf der Intensivstation erforderlich sind, wie bspw. die Fortführung von Schilddrüsenhormonen oder Parkinsontherapeutika, wurde von den Pharmazeuten angeregt. Dadurch konnte die weitere Versorgung der Patienten mit den Wirkstoffen, auf die sie bereits eingestellt waren, gewährleistet werden.

In Anbetracht der Top 5 Medikationsfehler der Interventionsphasen leisten klinische Pharmazeuten auch dauerhaft einen wichtigen Beitrag bei der korrekten Dosisfindung, beim TDM, der Umsetzung von Arzneimittelstandards, beim Kürzen unnötiger Verschreibungen und bei der Klärung uneindeutiger Verordnungen und fehlerhafter Dokumentationen.

In Bezug auf das TDM wurden Bestimmungen des Wirkstoffspiegels im Blut v.a. für Vancomycin, Gentamicin und Digitalisglykoside angeregt, sofern diese noch nicht durchgeführt oder nicht beachtet wurden [159–162]. Außerdem wiesen die klinischen Pharmazeuten auf die Bestimmung des Schilddrüsenstatus bei der Verordnung von Levothyroxin und Amiodaron hin [163,164]. Bei der Verordnung von Daptomycin erfolgte ein Hinweis auf ein erforderliches Monitoring der Kreatinphosphokinase aufgrund des Myopathierisikos [165]. Da die kontinuierliche Antibiotikatherapie kritisch Erkrankter mit Betalaktam-

Antibiotika immer mehr an Bedeutung gewinnt, wird zukünftig auch für diese Wirkstoffe ein TDM erforderlich sein [113,155,157,166].

Die Kürzung unnötiger Verschreibungen konnte zudem bei der Deeskalation eines Laxantienstandards erfolgen (bspw. Macrogol+Magnesium+Klistier → Macrogol mono), nachdem der Patient abgeführt hat oder beim Absetzen von Prokinetika, wenn kein Reflux mehr vorhanden ist. Ebenso ist eine Verordnung von bspw. Tamsulosin, Trospium oder Solifenacin bei Patienten mit einem Blasenkatheter nicht erforderlich.

Der Rückgang der Verordnungs- und Dokumentationsfehler (112 [P₀] vs. 74 [P₁] /56 [P₂]) ist nicht so stark ausgefallen im Vergleich zur fehlenden Dosisanpassung an die Organfunktion (196 [P₀] vs. 55 [P₁] /27 [P₂]) oder dem Fehlergrund „[k]lare Indikation nicht (mehr) gegeben“ (113 [P₀] vs. 66 [P₁] /37 [P₂]) (s. Tabelle 18; S. 76). Eine Fehlerquelle hierbei ist die handschriftliche Dokumentation von bspw. Laufraten, Neuansetzungen und Dosisänderungen, die auch eine Fehlerquelle bei der Übertragung in die neue Kurve bieten. Diese Fehlerquellen lassen sich nur begrenzt durch Sensibilisierung der Ärzte und Schulungen beeinflussen, da oft Faktoren wie eine unleserliche Handschrift, Versehen oder Flüchtigkeitsfehler ursächlich sind [167,168]. Eine geeignete Verbesserung für diese Fehlerart kann die Implementierung einer elektronischen Arzneimittelverordnung in Form eines „computerized physician order entry“(CPOEs) darstellen. Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass eine signifikante Reduktion von Verschreibungsfehlern durch die Einführung eines CPOEs erreichbar ist [167,169–172]. Dabei sollte unbedingt beachtet werden, dass durch die Einführung des CPOE die Gesamtzahl der Verschreibungsfehler reduziert wird. Jedoch können neue Arten von Fehlern zunehmen, wie bspw. die Verordnung falscher Verabreichungswege oder Dosierungen [169]. Die Untersuchung von Shulman und Kollegen (UK) aus dem

Jahr 2005 legt zudem nahe, dass die Fehler, die trotz CPOE auftreten, potenziell schwerwiegender sind als die Fehler, die durch handschriftliche Verordnungen aufgetreten wären [170]. Wichtig ist, dass die Verordner bei Einführung des Systems über die Grenzen und genauen Funktionsweisen des CPOE aufgeklärt werden. Ein solches Programm kann nur so gut sein wie die Programmierung und die Datenbank, auf die das System zurückgreift, sowie die Patientendaten, die dem System zur Verfügung stehen. Darüber hinaus ist es wichtig, dass die Verantwortung für die korrekte Verordnung nach wie vor beim Verordner liegt und die Prüfung derselben nach wie vor sorgfältig durchgeführt werden muss, da trotz der Einführung eines solchen Systems weiterhin Verordnungsfehler auftreten können [170,171]. Es stellt sich durch die Einführung eines CPOE eventuell die Frage, ob ein klinischer Pharmazeut auf einer mit CPOE versorgten Station noch erforderlich sei. Die Studie von Klopotoska und Kollegen wurde auf einer Station durchgeführt, die mit einem Patientendatenmanagementsystem ausgestattet war, das auch ein elektronisches Verschreibungsmodul enthielt. Obwohl diese Hilfsmittel vorhanden waren, konnten die Verschreibungsfehler durch den klinischen Pharmazeuten signifikant reduziert werden [1]. Darüber hinaus hat ein CPOE nur begrenzt Einfluss auf Fehler, die im Medikationsprozess während der Phasen der Zubereitung und der Applikation auftreten (vgl. Abb. 3; S.8). Ein solches Problem stellt bspw. die zeitgleiche Verabreichung inkompatibler Medikamente über einen intravenösen Zugang dar. Wie die deutsche Studie von Bertsche und Kollegen zeigt, waren 5,8% der über dasselbe Lumen verabreichten i.v.-Medikamente inkompatibel. Diese Rate konnte auf 2,4% reduziert werden [173]. Solche Interventionen von klinischen Pharmazeuten werden weiterhin einen wichtigen Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit leisten. Wichtig ist vor allem die Einbindung der Pharmazeuten bei der Neueinführung eines solchen Systems auf Station. Neue Fehler können besser ermittelt und vermieden werden, da Pharmazeuten durch Ihre Ausbildung und Berufspraxis eine andere Sensibilisierung für arzneimittelbezogene Probleme und

Medikationsfehler haben als ärztliches und pflegerisches Personal. Die Aufgaben des Pharmazeuten ändern sich mit der CPOE Einführung. Die Zeit, die durch ein vermindertes Auftreten und Beheben von Medikationsfehlern frei wird, kann für eine erhöhte Sicherheit im Umgang und der Applikation der Arzneimittel genutzt werden, bspw. durch die Implementierung eines Infusionsmanagementsystems.

5.4.2 Interventionen

Die klinischen Pharmazeuten intervenierten insgesamt 1874 Mal. In 54,6% der Fälle (n=1023) wurden die Interventionen als Medikationsfehler gezählt. In P₁ beträgt der Anteil von Medikationsfehlern 58,73%, in P₂ sind es 49,20%. Die Hauptinterventionsgründe bezogen sich hauptsächlich auf die Indikation eines Arzneimittels und auf dosisbezogene Fragestellungen:

- (klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet
- (klare) Indikation nicht (mehr) gegeben
- Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft
- kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet
- (fehlerhafte) Dosis
- (fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion)

Diesen Aspekten sollten die klinischen Pharmazeuten auf der Intensivstation besondere Aufmerksamkeit widmen. Einerseits, weil sie in hoher Anzahl auftreten, andererseits, weil sie aufgrund des hohen Anteils an Medikationsfehlern für die Arzneimitteltherapiesicherheit der Intensivpatienten relevant zu sein scheinen.

Diese häufig aufgetretenen Interventionsgründe decken sich mit deutschen Studien von Langebrake et al. zu pharmazeutischen Intervention auf deutschen

Intensiv- und Normalstationen [84,174]. In der Studie aus dem Jahr 2015, mit Daten von Interventionen von Normal- und Intensivstation, werden als Hauptinterventionsgründe „unzweckmäßiger Einsatz von Arzneimitteln“, „Dosierung“, „Beratung“, „Kosten“ und „Übertragungsfehler“ genannt [174].

Auch in der internationalen Literatur sind indikations- und dosisbezogene pharmazeutische Interventionen auf der Intensivstation unter den Top 3 Interventionsgründen häufig zu finden [1,2,7,88–92,128]. Weniger häufig sind Interventionen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, klinisch relevanten Wechselwirkungen und Dokumentationsfehlern [2,88,90–92,128].

Große Übereinstimmung der Top 3 Interventionsgründe finden sich bei den Studien von Klotzowska et al., Al-Jazairi et al. (Saudi Arabien) und Mahmoodpoor und Kollegen (Iran) [1,7,89]. Wie in der vorliegenden Studie, sind bei Mahmoodpoor et al. „das Ansetzen eines neuen Medikaments oder der Wechsel zu einem benötigten neuen Medikament“, „Absetzen eines Medikaments“ und „Dosismodifikationen“ die häufigsten Interventionsgründe [89].

Vergleicht man die häufigsten Kategorien der Interventionen mit denen der häufigsten Medikationsfehler, so decken sich hier die Top 6 der Interventions- bzw. Medikationsfehlergründe (vgl. Tabelle 19; S.80 und Tabelle 20; S.82).

Betrachtet man die Entwicklung der Interventionen zur Dokumentation, so fällt auf, dass die Anzahl der Interventionen in P₂ im Vergleich zu P₁ stagniert (n=88 vs. n=87; vgl. Tabelle 20; S.82). Die Anzahl der Medikationsfehler zu diesem Fehlergrund nahm hingegen über alle Studienphasen ab. Somit scheinen die Dokumentationsfehler weniger kritisch geworden zu sein, sie treten aber weiterhin auf und sind aufgrund dessen vom klinischen Pharmazeuten auf der

Intensivstation mit besonderer Aufmerksamkeit zu begegnen. Eine Verbesserung dieser Fehlerkategorie ist darüber hinaus zu erwarten, wenn eine elektronische Patientenakte mit elektronischer Patientenkurve eingeführt wird [167,171]. Wichtig ist es zu beachten, dass mit der Einführung eines solchen Systems neue Fehlerquellen entstehen, auf die sich die an der Patientenversorgung beteiligten Berufsgruppen neu einstellen müssen [171].

Interventionen mit einem relativ geringen Anteil an resultierenden Medikationsfehlern betrafen die Auswahl der Arzneimittel(form) für eine bestimmte Indikation, die Umstellung eines Arzneistoffes auf orale Darreichungsformen und die verordnete Applikationsdauer (vgl. Tabelle 20; S.82). Diesen Interventionsgründen scheint für die Sicherheit der Patienten unter den gegebenen Bedingungen ein untergeordneter Stellenwert zuzukommen.

5.4.3 Akzeptanz

Die Akzeptanzrate der pharmazeutischen Interventionen („Intervention vorgeschlagen und umgesetzt) von 77,8% (P₁) bzw. 80,7% (P₂) ist vergleichbar mit den Akzeptanzraten einiger internationalen Daten, die im Bereich von 74% bis 87% liegen [1,2,13,88,116,175]. Es gelang jedoch auch in einigen Studien eine Konsensrate von über 90% zu erreichen [3,4,7,84,87,89,176]. Die unterschiedliche Anzahl an Interventionen im gegebenen Zeitrahmen (394 Interventionen / 6 Monate [7]; 398 Interventionen / 9 Monate [3]) und unterschiedliche Zielsetzungen (Reduktion von unerwünschten Arzneimittelereignissen vs. Medikationsfehler) können Gründe für die unterschiedlichen Akzeptanzraten sein. In der vorliegenden Studie wurden im Interventionszeitraum von acht Monaten 1874 pharmazeutische Interventionen eingebracht mit dem Ziel, die Anzahl der Medikationsfehler zu verringern.

Weitere Unterschiede bestanden in der Qualifikation und Berufserfahrung der klinischen Pharmazeuten. Die durchführenden Pharmazeuten in den Studien von Leape et al. (USA) und Al-Jazairi und Kollegen (Saudi Arabien) waren sog. „senior pharmacists“ bzw. spezialisiert im Bereich der Kardiologie [3,7]. Die zusätzliche Berufserfahrung und/oder Spezialisierung kann zu einem gezielteren Intervenieren der Pharmazeuten, aber auch zu einem vermehrt entgegengebrachten Vertrauen seitens der Ärzte geführt haben. Bosma und Kollegen (Niederlande) führen als möglichen Grund für die im Vergleich geringe Umsetzungsrate (ICU-trained pharmacist mit 67,3% bzw. 61,8% Umsetzungsrate) ein ausbaufähiges Vertrauensverhältnis zwischen den Medizинern und den Pharmazeuten an [177].

Obwohl während der Vorbereitungen für diese Studie Kurvenvisiten auf der Intensivstation durchgeführt wurden, waren die durchführenden klinischen Pharmazeuten nicht im Bereich der Intensivpharmazie spezialisiert. Trotz der vergleichsweise geringen Erfahrung konnten die vorliegenden Ergebnisse erzielt werden. Die hohe Qualität der pharmazeutischen Interventionen wird von der Akzeptanzrate ausgezeichnet (vor allem während P₂). Dies legt den Schluss nahe, dass die Akzeptanzrate durch weitere Intensivierung der interdisziplinären Kooperation erhöht werden kann.

Betrachtet man die Akzeptanzraten der Interventionen, die als Medikationsfehler gewertet wurden (vgl. Tabelle 22; S.86), so ist hier eine höhere Akzeptanzrate von 96,62% (P₁) bzw. 98,25% (P₂) zu verzeichnen. Dies deutet auf eine höhere Bereitschaft der Ärzte hin, Interventionen umzusetzen, sobald der Interventionsgrund dringlicher ist.

Es ist jedoch fraglich, inwiefern eine Akzeptanzrate von 100% erstrebenswert ist. Durch ihre Ausbildung entsteht für die klinischen Pharmazeuten nicht immer

ein vollständiger Überblick über alle medizinisch relevanten Fakten eines Patienten. Die Empfehlungen werden auf Basis von Fachinformationen, Standards und Leitlinien sowie der individuellen klinischen Erfahrung, die stark differieren kann, ausgesprochen. Dabei kann es je nach Fall auch unterschiedliche Einschätzungen geben. Gilt es hingegen, individuelle, auf besondere Patienten abgestimmte Therapien durchzuführen, so ist die klinische Expertise des Arztes unersetzlich und nicht vollumfänglich durch Standards und Leitlinien abzubilden. Durch eine gewisse Diskrepanz zwischen den Einschätzungen von Ärzten gegenüber denen der Pharmazeuten bleibt gewährleistet, dass auf die besonderen Bedürfnisse spezieller Patientengruppen Rücksicht genommen wird.

Die Rate der Interventionen, die aufgrund mangelnder Kooperation nicht umgesetzt wurden, war mit vier nicht umgesetzten Interventionen in dieser Kategorie im gesamten Studienzeitraum sehr gering (vgl. Tabelle 21; S.86 und Tabelle 22; S.86).

Der Anteil der Interventionen, die aufgrund einer Nutzen-Risiko-Abwägung nicht umgesetzt wurden, lag in P₁ bei 6,2% und in P₂ bei 5,2%. Diese Quote lässt sich anscheinend durch einen Lerneffekt der Pharmazeuten verbessern, falls dieser durch zusätzliches klinisches Wissen bereits im Vorfeld das Nutzen-Risiko-Verhältnis abwägt, um gezielter zu intervenieren. Möglicherweise lässt sich dieser Rückgang auch auf zusätzlich erhaltene Informationen aus der Visitenbegleitung zurückführen. Handelte es sich bei den Interventionen hingegen auch um Medikationsfehler, so ging die Rate der nicht umgesetzten Interventionen aufgrund von Nutzen-Risiko-Abwägungen auf 0,32% (P₁) bzw. 0,25% (P₂) zurück (vgl. Tabelle 22; S.86).

Ein weiterer Indikator für die Lerneffekte der Pharmazeuten ist der Ausgang „Intervention vorgeschlagen, nicht umgesetzt (fehlender medizinischer

Hintergrund des Pharmazeuten)“, der sich in Bezug auf die Interventionen im Verlauf von P₁ nach P₂ von 7,1% auf 5,8% reduzierte (vgl. Tabelle 21; S. 86). Bei dem Medikationsfehler, der aufgrund des fehlenden medizinischen Hintergrundes der Pharmazeuten nicht umgesetzt wurde, handelte es sich um einen Abführstandard, der bei diesem speziellen Patienten nicht durchführbar war (vgl. Tabelle 22; S.86).

Bei der Analyse der Häufigkeiten der Interventionsgründe der nicht umgesetzten Interventionen fällt auf, dass vier der fünf häufigsten Interventionsgründe auch zu den häufigsten Medikationsfehlergründen der Phasen P₁ und P₂ zählen (vgl. Tabelle 19; S.80). Somit verhält sich dieser Anteil ähnlich zur Verteilung bei der Gesamtheit der Interventionen. Für den Interventionsgrund „Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft“ trifft diese Aussage hingegen nicht zu. Dieser Interventionsgrund ist in P₀ für 112 Medikationsfehler verantwortlich und führt in P₁ zu 87 Interventionen (mit anteilig 74 Medikationsfehlern) bzw. in P₂ zu 88 Interventionen (mit anteilig 56 Medikationsfehlern). Ein möglicher Grund für die gute Umsetzung dieser Interventionen ist wahrscheinlich in der Ursache von Verordnungs- und Dokumentationsfehlern zu finden. Diese entstehen häufig durch Versehen, unleserliche Handschrift oder als Flüchtigkeitsfehler [167,168]. Die Ursachen dieser Fehler machten eine Diskussion um Ermessensspielräume oder Einzelfallentscheidungen überflüssig.

5.4.4 Maßnahmen

Die häufigsten Maßnahmen beider Interventionsphasen in Folge der pharmazeutischen Interventionen waren „Dosierung geändert“, „Arzneimittel neu angesetzt“ und „Information an Arzt/Pflege“ (vgl. Tabelle 24; S.89). Die Information an Arzt/Pflege war in P₁ in 29,2% der Fälle die ergriffene Maßnahme

und in P₂ entsprechend bei 32,6% (vgl. Tabelle 24; S.89). Verglichen mit den ergriffenen Maßnahmen infolge von Interventionen, ist ein deutlicher Rückgang des Anteils von „Information an Arzt/Pflege“ um etwa 50% zu verzeichnen (P₁:14,1%; P₂: 16,2%). Eine Erklärung dafür kann sein, dass der Handlungsbedarf und auch die Handlungsbereitschaft seitens der Ärzte im Falle eines vorliegenden Medikationsfehlers höher war.

Die häufigste Maßnahme infolge von Medikationsfehlern war eine Änderung der Dosis. Diese Maßnahme findet sich auch in Bezug auf die Interventionen unter den Top 3 der häufigsten Maßnahmen. Sowohl bei den Maßnahmen infolge von Interventionen als auch infolge von Medikationsfehlern war in den Top 3 immer die Kategorie „Arzneimittel neu angesetzt“ vertreten.

Die Häufigkeit dieser Maßnahmen deckt sich mit den häufigen Interventionsgründen bezüglich eines Dosierungsproblems und der bestehenden Indikation für die kein Medikament verordnet war. So können Interventionen bezüglich nicht umgesetzter Arzneimittelstandards in den meisten Fällen die Maßnahme „Arzneimittel neu angesetzt“ mit sich führen.

Eine deutsche Studie aus dem Jahr 2010, die auf Intensivstation und einer Station für Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, führte als häufigste Maßnahmen „[a]nsetzen, ersetzen oder absetzen eines Medikamentes“ und „Beratung zur Dosisänderung, Änderung der Dosierintervalle oder Dosisanpassung an eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion“ auf [84]. Diese Ergebnisse sind mit den Maßnahmen infolge der Medikationsfehler in der vorliegenden Studie vergleichbar. Auch in den Studien von Klopotoska und Kollegen (Niederlande) und Al- Jazairi et al. (Saudi Arabien) sind die häufigsten Maßnahmen das Ansetzen eines neuen Medikamentes und die Änderung der Dosierung [1,7].

5.5 Antiinfektivafreie Tage

Die Interventionen der klinischen Pharmazeuten hatten einen positiven Einfluss auf die Anzahl der antiinfektivafreien Tage (237 Tage [P₀] vs. 343 Tage [P₁] / 328 Tage [P₂] vgl. Tabelle 26; S.90). Vergleicht man die Anzahl der antiinfektivafreien Tage der Kontrollphase mit denen der Interventionsphasen, so kann ein signifikanter Zuwachs ($p < 0,001$; P₀ vs. P₁; Exakter Test nach Fisher) festgestellt werden (vgl. Tabelle 26; S.90). Der Unterschied wird noch deutlicher bei der Betrachtung der antiinfektivafreien Tage/1000 überprüfter Patiententage (283 Tage [P₀] vs. 426 Tage [P₁] bzw. 392 Tage [P₂] vgl. Tabelle 26; S.90). Diese Ergebnisse decken sich mit den reduzierten Kosten für Antiinfektiva (- 69,0% [P₁ vs. P₀] bzw. - 40,3% [P₂ vs. P₀]; vgl. Tabelle 29; S.97). Es fällt auf, dass die Anzahl der antiinfektivafreien Tage in P₂ im Vergleich zu P₁ nicht signifikant zurückgeht. Ein möglicher Grund hierfür ist im Studiendesign begründet. Die Interventionsphase P₁ wurde in den Monaten September bis Dezember durchgeführt. Die Interventionsphase P₂ hingegen lag im Zeitraum von Januar bis April (vgl. Abb. 5; S. 20). Damit fand die Interventionsphase 2 in der Jahreszeit mit der höchsten Infektneigung statt und fiel mit dem Höhepunkt der Influenzasaison 2016/17 zusammen [178–182]. Die Patienten wiesen in dieser Zeit eine signifikant erhöhte Liegedauer im Klinikum Kassel auf (32 Tage [P₂] vs. 29 Tage [P₁]; $p = 0,048$). Der Anstieg der Kosten für die Antiinfektiva und der Rückgang der antiinfektivafreien Tage ist wahrscheinlich durch diesen Aspekt des Studiendesigns zu erklären. Trotz der erhöhten Infektneigung ist die Anzahl der antiinfektivafreien Tage in P₂ höher als in P₀. Es erscheint plausibel, dass durch das Hinterfragen des weiteren Bestehens einer Indikation für Antiinfektiva der klinische Pharmazeut einen positiven Einfluss auf diesen Parameter haben kann.

Der Gesamtrückgang der antiinfektivafreien Tage in den Interventionsphasen im Vergleich zur Kontrollphase kann mit einem rationaleren Einsatz von

Antibiotika in Verbindung stehen, wodurch auch Behandlungskosten gespart werden. Für den einzelnen Patienten hat dieser Endpunkt hingegen keine direkte Auswirkung.

Das 0,75 Quartil der antiinfektivafreien Tage pro Patient stieg von 3,0 Tagen in P_0 und P_1 auf 4,0 Tage in P_2 . Die Einzelwerte und Häufigkeiten von Ausreißern nehmen in den Interventionsphasen zu (s. Abb. 42; S.92). Obwohl die Ergebnisse für den einzelnen Patienten nicht statistisch signifikant waren, konnte ein Trend zu einer verringerten Antiinfektivalaufzeit erkannt werden.

In der deutschen Studie von Weber et al. wurde eine signifikant verringerte Dauer der Antibiotikatherapie (9,9 vs. 11,2 Tage; $p < 0,001$) durch pharmazeutische Interventionen auf chirurgischen Stationen erreicht [118]. Beim Vergleich der Ergebnisse muss einschränkend beachtet werden, dass die Studie von Weber et al. nicht auf einer Intensivstation durchgeführt wurde und der Vergleich aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive und Indikationen zur Antibiotikatherapie erschwert ist.

In einer Studie im Jahr 2013 untersuchten Jiang und Kollegen (China) den Einfluss pharmazeutischer Dosisanpassungen von Antibiotika bei septischen Intensivpatienten, die auf ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren angewiesen waren. Durch diese sehr gezielte Intervention gelang es, die Kosten pro septischen Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren im Mittel um \$ 3525 zu senken. Dabei waren 34,7% des Kostenrückgangs auf eine Reduktion der Antiinfektivakosten zurückzuführen (- \$ 1319 Intensivstation antimikrobielle Kosten / Patient; $p = 0,046$) [121].

Dieser Kostenrückgang steht im Einklang mit dem der vorliegenden Studie beim Vergleich von P_2 zu P_0 (- 40,3%; vgl. Tabelle 29; S.97). Stellt man die

unterschiedlichen Ergebnisse gegenüber, so müssen die großen methodischen Unterschiede zwischen den Studien berücksichtigt werden. Während sehr gezielte Interventionen bei Jiang und Kollegen bei einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt wurden, war das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie deutlich heterogener und auch die Interventionen waren nicht ausschließlich auf die Dosisanpassung beschränkt.

Die vorliegende Studie war statistisch nicht darauf ausgelegt, einen Effekt bei den antiinfektivafreien Tagen festzustellen. Dennoch sollte dieser positive Trend ein Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen, auch im Hinblick auf die Umsetzung von Antibiotic Stewardship Programmen, sein.

Die Vergleichbarkeit der antiinfektivafreien Tage ist eingeschränkt, da andere Studien einen Fokus auf die Antiinfektivalaufzeit haben und nicht mit der antiinfektivafreien Zeit arbeiten. Eine Bedingung für die Antiinfektivalaufzeit wäre gewesen, dass bestimmte Indikationen definiert werden, für die die Laufzeit der Antiinfektiva analysiert wird. Da auf der Studienstation ein relativ inhomogenes Patientenkollektiv mit einer Vielzahl unterschiedlicher Infektionen und manchmal unklarem Fokus zu erwarten war, wäre dies als sekundärer Endpunkt im gewählten Studiendesign nur erschwert umsetzbar gewesen.

5.6 Fiktive Liegedauer

Entgegen der aufgestellten Arbeitshypothese konnte in der vorliegenden Studie keine signifikante Verkürzung der fiktiven Liegedauer erzielt werden ($p = 0,207$ bzw. $0,298$; P_1 vs. P_0 bzw. P_2 vs. P_1). Auch bei der tatsächlichen Liegedauer traten keine signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,132$ bzw. $0,101$; P_1 vs. P_0 bzw. P_2 vs. P_1).

Jiang et al. (China) und Kucukarslan et al. (USA) fanden im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen keine signifikanten Effekte auf die Liegedauer [2,83,87]. Auch McMullin und Kollegen (USA) konnten auf einer peripheren Station keinen Effekt auf die Verweildauer detektieren [129]. Die Daten von Kaushal et al. (USA) und Klopotoska et al. (Niederlande) zeigen sogar einen Trend zu einer verlängerten mittleren Liegedauer [1,8]. Terceros und Kollegen (USA) senkten die Liegedauer auf einer peripheren Station durch die Visitenbegleitung eines klinischen Pharmazeuten signifikant [127]. Die Reduktion der Liegedauer auf Intensivstation durch Antimicrobial Stewardship, die von Ijo et al. (USA) beschrieben wird, ist aus einer kleinen Patientenzahl entstanden, jedoch wurde als Vergleichswert ein Literaturwert für die Verweildauer auf Intensivstation herangezogen [183]. Für das eingegrenzte Kollektiv von septischen Intensivpatienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren und einer Antibiotikatherapie gelang es Jiang und Kollegen (China), die Liegedauer durch Dosisanpassungen der Antiinfektiva signifikant zu reduzieren ($10,7 \pm 11,1$ Tage auf $7,7 \pm 8,3$ Tage ; $p < 0.037$) [121].

Die Studie von MacLaren und Kollegen (USA) untersuchte die Effekte der Einbindung klinischer Pharmazeuten in die Behandlung kritisch Kranker mit Infektionen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung geben Hinweise auf einen positiven Einfluss der klinischen Pharmazeuten, auch bezogen auf die Mortalität

und die Liegedauer. Diese Studie war im Gegensatz zur vorliegenden Studie multizentrisch angelegt und wurde mit einer großen Anzahl an Patienten durchgeführt [115].

Die Erhöhung des 0,75 Quartils der fiktiven Liegedauer von 14,75 Tagen in P_0 auf 15,0 Tagen in P_1 ($p = 0.207$) könnte dem Studiendesign geschuldet sein (retrospektiv vs. prospektiv). Die Evaluation der Gründe, die eine Verlegung aus medizinischer Sicht verbieten, über die objektiven genannten Kriterien hinaus, war retrospektiv schwieriger durchzuführen als prospektiv. Beim Vergleich der tatsächlichen mit der fiktiven Liegedauer (s. Tabelle 27; S.93) fällt auf, dass sich die 0,75 Quartile in allen drei Phasen unterscheiden. Ein Unterschied beim Median ist nur in Phase P_2 festzustellen. Da sich auch bei der tatsächlichen Liegedauer kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienphasen zeigt, ist es fraglich, ob die Methode der Bestimmung einer fiktiven Liegedauer notwendig und zielführend war. Auch die Vergleichbarkeit mit internationalen Studien ist durch die Einführung der fiktiven Liegedauer erschwert.

Neben der Verfügbarkeit von Betten auf den Intensiv- und Peripherstationen gibt es viele weitere Einflussfaktoren, die für die Verweildauer des einzelnen Patienten entscheidend sind. Einer dieser Einflussfaktoren ist die Beatmungsentwöhnung von Intensivpatienten. Signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven der einzelnen Studienphasen traten bei der Dauer der invasiven Beatmung und der Gesamtbeatmungsdauer auf. Patienten der Studienphase P_1 wurden signifikant kürzer beatmet als die Patienten der anderen Studienphasen (vgl. Tabelle 13; S. 69). Dieser Trend zeigt sich auch bei der tatsächlichen und fiktiven Liegedauer der Studienphase P_1 . Sowohl das 0,25 Quartil als auch der Median sind geringer als in den Studienphasen P_0 und P_2 .

Ein weiterer Grund für eine Verzögerung der Verlegung kann eine Infektion sein. In der Studienphase P_2 , die im Vergleich zu P_1 eine längere Liegedauer aufweist (tatsächlich und fiktiv; Ausnahme: 0,75 Quartil, fiktiv, vgl. Tabelle 27; S. 93), konnte ein Anstieg der Antiinfektiva-Kosten um 92,3% verzeichnet werden (Tabelle 29; S. 97). Dieser Anstieg geht mit der erhöhten Infektneigung in den in Phase P_2 untersuchten Wintermonaten einher und kann einer der Gründe für eine relativ verlängerte Verweildauer in dieser Studienphase sein [178–182]. Die erhöhten Kosten korrelieren mit der Anzahl der antiinfektivafreien Tage in P_1 und P_2 . Beim Vergleich der antiinfektivafreien Tage/1000 überprüfter Patiententage kommen in Phase P_1 426 antiinfektivafreie Tage auf 1000 überprüfte Patiententage, in P_2 sind es 392 (Tabelle 26; S. 90). Dieser Unterschied ist nicht signifikant, stützt aber den Trend zu den höheren Antiinfektivakosten und der längeren Liegedauer.

Wie bereits eingangs betont, ist eine Aussage bezüglich des Einflusses der Interventionen eines klinischen Pharmazeuten auf die Liegedauer schwierig zu treffen und von vielen zusätzlichen Faktoren beeinflussbar [130]. Es bedarf einer sehr großen Anzahl von Patienten, wie in den Untersuchungen von MacLaren et al., oder sehr gezielter Maßnahmen, wie die Einführung einer Sedierungsleitlinie und die Überprüfung ihrer Einhaltung, wie bei Marshall und Kollegen (USA), um einen signifikanten Unterschied feststellen zu können [10,115,126]. Die zugrunde gelegte Fallzahl müsste für ein valides Ergebnis auf diesen Endpunkt hin bestimmt werden.

Durch eine zusätzliche unabhängige retrospektive Analyse der Phasen P_1 und P_2 von weiteren klinischen Pharmazeuten könnten die Ergebnisse der fiktiven Liegedauer präzisiert werden. Fraglich bleibt, ob das Hilfsmittel der fiktiven Liegedauer tatsächlich geeignet ist, nicht-pharmazeutische Einflussgrößen wie

die Verfügbarkeit von Betten auf peripheren Stationen auszugleichen und ob das Ergebnis den zusätzlichen Aufwand rechtfertigt.

5.7 Kosten

Die aufgestellte Arbeitshypothese postulierte eine Reduktion der Kosten durch die Interventionen eines klinischen Pharmazeuten [2,4–6,11–13,115,134–136]. Außerdem deutet die bisherige Studienlage darauf hin, dass die Personalkosten, die durch den Einsatz eines Apothekers auf Station zusätzlich entstehen, durch die generierten Einsparungen um ein Vielfaches gedeckt werden [5,11].

Studien aus den USA und Jordanien zeigen ein Einsparpotential bei den Arzneimittelkosten auf Intensivstation durch pharmazeutische Interventionen im Bereich von 32,98% und 35,8% [6,12]. Die belgische Forschungsgruppe um Barbara Claus konnte im Jahr 2014 auf einer Intensivstation einen Rückgang der durchschnittlichen Arzneimittelkosten pro Patient von € 430,60 auf € 221,20 verzeichnen [13]. Der Einsatz eines klinischen Pharmazeuten auf einer Intensivstation zur Verbesserung der Dosierung von Antibiotika bei CVVH erzielte Einsparungen in Höhe von £ 1637,7 pro Patient [116]. Bei der Anpassung von Antiinfektivadosierungen bei septischen Intensivpatienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren durch einen Pharmazeuten konnten Jiang und Kollegen (China) sogar Kosten in Höhe von \$3525 pro Patient einsparen [121]. Die Studie von Khalili et al. (Iran) auf einer Spezialstation für Patienten mit Infektionserkrankungen beschreibt bei nicht-Intensivpatienten einen Rückgang der Ausgaben um 3,79% pro Patient durch pharmazeutische Interventionen [136]. MacLaren (USA) und Kollegen untersuchten in einer multizentrischen Studie den klinischen und ökonomischen Einfluss der Einbindung eines Pharmazeuten in die Behandlung kritisch Kranker mit

Infektionen. Dabei konnten auch vermiedene Kosten ermittelt werden, sodass die Autoren davon ausgehen, dass für jeden Dollar, der für das Gehalt des Pharmazeuten ausgegeben wurde, \$ 24,81 Kosten vermieden wurden [115]. Auch Claus und Kollegen berechnen in Ihrer Studie ein Kosten-Nutzen-Verhältnis von 1:25 [13]. Die Studie von Leache und Kollegen (Spanien) kommt zu dem Ergebnis, dass pharmazeutische Interventionen bei kritisch Kranken bezüglich der verordneten Antibiosen pro investiertem Euro Kosten in Höhe von € 4,80 vermeiden [176].

In der vorliegenden Studie war es möglich, die Arzneimittelkosten durch die Interventionen der klinischen Pharmazeuten so stark zu senken, dass nach Abzug der Personalkosten eine Nettoersparnis erzielt werden konnte.

5.7.1 Arzneimittelkosten

Es konnte insgesamt eine nicht signifikante Senkung der gesamten Arzneimittelkosten beim Vergleich der Kontrollphase (€ 232.493,55) mit den Interventionsphasen (P_1 : € 190.421,43 [-18,1%] bzw. P_2 : € 213.911,11 [-8,0%]) festgestellt werden (Mann-Whitney-U Test; p-Wert [P_1 vs. P_0] = 0,232). Beim Vergleich der Interventionsphasen P_1 und P_2 lässt sich in Bezug auf die Gesamtkosten eine nicht signifikante Kostensteigerung (+12,3%) erkennen (Mann-Whitney-U Test; p-Wert [P_2 vs. P_1] = 0,550). Dies spiegelt sich auch beim Vergleich der Gesamtkosten ohne die von den pharmazeutischen Interventionen ausgeschlossenen Medikamente wider (siehe Tabelle 28; S.96).

Betrachtet man die Gesamtkosten ohne die Arzneimittel, die gesondert über die ZE- oder NUB Regelungen vergütet werden, so ergeben sich prozentuale Kostensenkungen von 18,1% bzw. 15,9% bei der Gegenüberstellung von P_0 mit

P₁ bzw. P₂. Auch hier ist bei P₂, im Gegensatz zu P₁, eine leichte Kostensteigerung zu erkennen, jedoch nur um 2,5%. Die Kostensenkungen, die jeweils beim Vergleich der Interventionsphasen mit der Kontrollphase feststellbar sind, stützen die Arbeitshypothese, dass klinische Pharmazeuten durch ihre Interventionen die Arzneimittelkosten senken können.

Obwohl die Kostenunterschiede nicht signifikant waren, sind die sich ergebenden Gesamtkostendifferenzen im Bereich von € 42.072,12 (P₀ vs. P₁) und € 18.582,44 (P₀ vs. P₂) nicht unwesentlich und durchaus von wirtschaftlicher Relevanz (vgl. Tabelle 29; S.97). Die Summe der Kostendifferenzen der Interventionsphasen im Vergleich zur Kontrollphase (s. Tabelle 29; S.97) beläuft sich auf insgesamt € 60.654,56, bezogen auf die Gesamtkosten. Ohne die ZE/NUB Arzneimittel beträgt die Kostendifferenz € 39.767,23.

Beim Vergleich der Interventionsphasen P₁ und P₂ miteinander stehen die bisher betrachteten Zahlen nicht im Einklang mit der Arbeitshypothese. Im Verlauf von P₁ zu P₂ ist eine Kostensteigerung erkennbar sowohl bei den Gesamtkosten als auch bei den Kosten ohne ZE/NUB Arzneimittel.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Interventionsphase P₁ im Zeitraum von September bis Dezember 2016 stattfand und die Interventionsphase P₂ in der Zeit von Januar bis April 2017. Somit liegt die Interventionsphase P₂ in der Hochsaison für Infektionserkrankungen, insbesondere der Influenza im Winter 2016/2017 [178–182,184–186]. Laut des jährlichen Berichtes des Robert Koch-Instituts war die Influenzasaison 2016/17 schwer und erreichte international ihren Höhepunkt in den Kalenderwochen 52/2016 bis 5/2017. Die meisten Meldungen über Influenzainfektionen gingen in der Bundesrepublik in der Meldewoche 6/2017 ein [178]. Die steigenden Kosten in Phase P₂ sind sehr wahrscheinlich auf die vermehrten Infektionserkrankungen zurückzuführen. Der Vergleich der

Kosten für Antiinfektiva in den Interventionsphasen P_1 und P_2 stützt diese Annahme. Wurden in P_1 noch € 31.969,25 (€ 11.495,80 ohne ZE/NUB) für Antiinfektiva aufgewendet, so beliefen sich diese Kosten in P_2 auf € 61.468,27 (€ 17.007,98 ohne ZE/NUB). Prozentual kommt dies einem Kostenanstieg für Antiinfektiva von 92,3% (47,9% ohne ZE/NUB) gleich. Betrachtet man nun in den Interventionsphasen die Arzneimittelausgaben ohne ZE/NUB exklusive der Kosten für Antiinfektiva, so lässt sich ein Rückgang der Kosten um € 3.071,33 feststellen, entsprechend -3,6% in P_2 verglichen mit P_1 .

Trotz der saisonal unterschiedlichen Bedingungen der einzelnen Studienphasen, kann bei dem Vergleich der Kontrollphase mit Interventionsphase P_2 , bezogen auf die Kosten für Antiinfektiva, ein prozentualer Rückgang um 40,3% (-27,0% ohne ZE/NUB) beobachtet werden. Diese Ergebnisse stützen den positiven Trend beim Einsatz von Antiinfektiva, der im Abschnitt über die antiinfektivafreien Tage bereits beschrieben wurde (S.120ff).

Die Betrachtung der Antiinfektivakosten war nicht im Studienprotokoll vorgesehen und ist anfällig für Fehlinterpretationen, da die Kostenunterschiede für die einzelnen Substanzen und Darreichungsformen stark differieren können. So lag die Spannweite bei den Kosten pro Packung eines Antiinfektivums zwischen € 1,00 und € 773,50. Die vorliegenden Ergebnisse stellen somit nur Tendenzen dar und es sind weitere Untersuchungen nötig, um valide Aussagen treffen zu können. Denkbar für eine verbesserte Aussagekraft wäre der Vergleich der substanzbezogenen Verbräuche oder von Daily Defined Doses.

Insgesamt lässt sich bei der Betrachtung der Gesamtkosten ohne ZE/NUB Arzneimittel und ohne die saisonbedingten Kosten für Antiinfektiva ein Rückgang der Kosten von € 93.975,52 (P_0) über € 84.664,57 (P_1) auf € 81.593,24€ (P_2) entsprechend der Arbeitshypothese feststellen (- 13,2%; P_0 vs. P_2). Diese Einsparungen ließen sich erzielen, obwohl der primäre

Endpunkt und somit der Schwerpunkt der Studie auf der Reduktion von Medikationsfehlern lag und nicht auf der Kostenreduktion. Mit Berücksichtigung des häufigsten Interventionsgrundes „([k]lare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet“ ist dies beachtlich, da diese Intervention häufig das Ansetzen eines neuen Medikamentes und somit eine potenzielle Kostenerhöhung mit sich führte. Demgegenüber stehen die Maßnahmen „Dosis geändert“ oder „Arzneimittel gestoppt“ (P₁: n=242/118; P₂: n=166/98; vgl. Tabelle 24), die potenziell zu Einsparungen führen können.

Im Vergleich mit den Literaturwerten werden weniger Einsparungen im Rahmen der vorliegenden Studie erzielt [6,12,13,116,121]. Die Vergleichbarkeit ist allerdings aus unterschiedlichen Gründen eingeschränkt. Manche Studien wurden mit dem Kostenaspekt als primären Endpunkt erstellt. Bei diesen Studien wurde der Fokus auf die Einsparpotentiale gelegt. Die Kosten für Arzneimittel sind länderspezifisch und nicht übertragbar. Während die Studien von Jiang und Kollegen (China) ein ganz bestimmtes, eng eingegrenztes Patientenkollektiv mit hohen potentiellen Therapiekosten betrachten (kritisch Kranke/septische Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren), wurden bei uns die Gesamtkosten pro Studienphase erhoben [116,121]. Durch die gewählte Methodik wurden auch die Kosten von ausgeschlossenen Studienpatienten mit berücksichtigt, da sich diese nicht herausrechnen ließen. In der vorliegenden Studie wurden keine Berechnungen durchgeführt, um potenziell vermiedene Kosten zu bewerten. Diese müssten für eine Kosten-Nutzen-Bewertung mit berücksichtigt werden.

Bedeutende Herausforderungen bei der Kostenanalyse sind die sich ändernden Preise im Zeitraum der Studie, dynamische Einkaufskonditionen durch sich ändernde Lieferanten sowie auch das Auslaufen von Patenten und damit einhergehende Preissenkungen bei den betroffenen Wirkstoffen. Um diese Effekte zu umgehen, wurde der gleitende Durchschnittspreis zugrunde gelegt, der

zu Beginn der Studienphase P_0 galt, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten. So konnte vermieden werden, dass Einsparungen durch verbesserte Einkaufskonditionen oder das Ende eines Patentes fälschlicherweise auf die pharmazeutischen Interventionen zurückgeführt wurden.

Es stellt sich abschließend die Frage, ob eine dauerhafte Etablierung pharmazeutischer Dienstleistungen im Rahmen von Kurvenvisiten und Visitenbegleitungen die Einsparungen nivellieren und insbesondere die Einsparpotentiale bei den Arzneimittelkosten abnehmen. Daher ist es besonders wichtig zu betonen, dass nicht die Einsparung der direkten Kosten das primäre Ziel dieser Studie sein sollte. Der Fokus sollte zukünftig darauf liegen, durch eine sichere und optimierte Arzneimitteltherapie auf Intensivstation die Liegedauer und den Einsatz von Nierenersatzverfahren zu senken. Dadurch können wiederum Folgekosten reduziert werden. Weiterführende Studien zum Einfluss klinischer Pharmazeuten auf deutschen Intensivstationen sollten auf diese und weitere Endpunkte, wie bspw. eine rationale Antibiotikatherapie, einen Schwerpunkt des Interesses bilden.

5.7.2 Personalkosten

Studienphase P_1 generierte Personalkosten in Höhe von € 3426,90. Diese resultieren in € 4,16 Gesamtpersonalkosten pro visitierten Patienten bzw. überprüftem Patiententag. Durch die zusätzliche Visitenbegleitung in P_2 ergeben sich Gesamtpersonalkosten von € 5937,20. Dies entspricht Personalkosten in der Höhe von € 7,19 pro visitiertem Patient und Tag.

Internationale Daten belegen den wirtschaftlich lohnenden Einsatz von klinischen Pharmazeuten auf Station [2,4–6,11–13,115,134–136]. Kosten, die durch die

Implementierung des klinischen Pharmazeuten entstehen, werden durch pharmazeutisch initiierte Therapieoptimierungen wieder eingespart und darüber hinaus ökonomische Potentiale erschlossen [5,11]. Zahlreiche internationale Studien zeigen einen Rückgang von erhöhten Folgekosten, die durch falschen oder übermäßigen Arzneimittelgebrauch entstanden sind und mit einer verlängerten Liegedauer einhergehen können [12,115,134,135].

Klopotowska und Kollegen (Niederlande) schlussfolgern, dass jeder pharmazeutisch überwachte Patiententag € 3 kostet. Den Daten ist allerdings auch zu entnehmen, dass nur ca. drei Minuten pro Patient in der 1. Studienphase und ca. zwei Minuten pro Patient in der 2. Studienphase aufgewendet wurden. Dem stehen im Vergleich zu dieser Studie höhere Gehälter für Mediziner und Pharmazeuten als Berechnungsgrundlage gegenüber.

Für einen überprüften Patiententag wurden in der vorliegenden Studie in P₁ 8,6 Minuten und in P₂ 14,16 Minuten aufgewendet. Der geringere Zeitaufwand in der Studie von Klopotowska und Kollegen kann im Vergleich zu unserer Studie in der verwendeten elektronischen Verordnung oder aber auch durch erfahrenere klinische Pharmazeuten begründet sein. Dies könnte aber auch ein Grund für die unterschiedliche Anzahl an detektierten Medikationsfehlern sein (vgl. Kapitel 5.2; S.100). Es ist nicht auszuschließen, dass durch die zusätzlich aufgewandte Zeit bei der Kurvenvisite, auch mehr Fehler in der vorliegenden Studie entdeckt wurden.

Fraglich ist jedoch, ob die Kosten für den Mediziner, vor allem so wie sie in P₂ bewertet wurden, tatsächlich als zusätzliche Kosten zu sehen sind. Die Teilnahme an der Visite ist für die Mediziner obligatorisch und ein normaler Bestandteil des Arbeitstages. Auch die Besprechung der Interventionen mit dem klinischen Pharmazeuten in der Studienphase P₁, die pro überprüfem Patiententag nur

1,8 Minuten in Anspruch nahm, könnten ihm einen Vorteil oder eine Zeitersparnis beim Kurvenschreiben verschaffen. Somit ist unklar, ob die aufgewandten 1,8 Minuten pro Patienten nicht an anderer Stelle am Arbeitstag wieder eingespart werden oder sich sogar zeitlich lohnen.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob die Personalkosten des Pharmazeuten gänzlich als neu entstehende Zusatzkosten einzurechnen sind. Die Mediziner werden bei der genauen Überprüfung der Verordnung durch die Pharmazeuten unterstützt. Dadurch könnten sich für die Mediziner neue zeitliche Ressourcen erschließen, die der weiteren Verbesserung der Versorgungsqualität zuträglich sein könnten. Durch das Mitwirken der klinischen Pharmazeuten an der Erstellung und Aktualisierung von Leitlinien können sich weitere Zeitersparnisse für die Mediziner ergeben.

5.7.3 Gegenüberstellung der Arzneimittelausgaben und Personalkosten

Tabelle 31: Bilanz der Einsparungen bei Arzneimittelkosten und der zusätzlichen Personalkosten

	P₁	P₂
Personalkosten [€]	-3426,90	-5937,20
Einsparungen Arzneimittelkosten ohne ZE/NUB [€]	+21.104,04	+18.663,19
Bilanz [€]	+17.677,14	+12.725,99

Ein klinischer Pharmazeut mit einem Stundenlohn von brutto € 26 kostet für den Zeitraum von acht Monaten mit einer Vollzeitanstellung mit 38,5h pro Woche € 32.032 brutto. Diese Kosten wären auch bei der Kostendifferenz ohne ZE/NUB Arzneimittel gedeckt ($P_1 + P_2$: € 39.767,23).

Fraglich ist, ob die Einsparungen auf Dauer erzielt werden können oder ob sich der Effekt mit der Zeit nivelliert. Ist grundsätzlich der Einsatz eines klinischen

Pharmazeuten auf der Intensivstation erforderlich? Oder ist der Lerneffekt bei den Ärzten so nachhaltig, dass nach einer punktuellen Interventions- und Schulungsphase durch den Pharmazeuten die Fehlerzahl dauerhaft reduziert bleibt, obwohl kein Pharmazeut mehr Kurvenvisiten durchführt? Diese Fragestellung bedarf einer genauen Analyse der Personalfluktuations auf der betreffenden Station. Die gängige Praxis im anglo-amerikanischen Raum deutet darauf hin, dass der klinische Pharmazeut ein wertvolles Mitglied im Team der Intensivstation ist. Die personelle Einsparung eines klinischen Pharmazeuten geht mit Einbußen bei der Versorgungsqualität einher.

Darüber hinaus leistet ein klinischer Pharmazeut einen wertvollen Beitrag zu einer qualitativ hochwertigen Arzneimitteltherapie und einer Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit, die in den Kosten und Einsparungen durch die Vermeidung von Folgeschäden noch nicht abgebildet sind. Daher sollte der Nutzen des Pharmazeuten nicht an den Einsparungen im Bereich der Arzneimittelkosten allein festgemacht werden. Wichtig ist auch die gesteigerte Qualität der Therapie und der Arzneimitteltherapiesicherheit. Eine große Bedeutung für das Behandlungsergebnis und die Lebensqualität der Patienten haben die Vermeidung von Dialysepflicht, eine verkürzte Liegedauer und verringerte Morbidität und Mortalität. Der Einfluss eines klinischen Pharmazeuten auf einige dieser Endpunkte für den Patienten wurden international bereits belegt [1–13]. Die Ergebnisse sind aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme nur eingeschränkt auf die Situation in Deutschland übertragbar. Es bedarf auf diesem Gebiet weiterer Forschung in deutschen Krankenhäusern, möglichst mit großer Patientenzahl und in Form von multizentrischen Studien, um eine gute Ergebnisqualität zu erzeugen und repräsentative Erkenntnisse zu gewinnen.

5.8 Limitationen

5.8.1 Ethik

Das gewählte Studiendesign schränkt die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft ein. Während der Kontrollphase wurden die Medikationsfehler zur Erfassung des Status quo zunächst retrospektiv ermittelt, besprochen und bewertet. In den Interventionsphasen wurden die potenziellen Medikationsfehler während der täglichen Routine prospektiv erhoben und mit dem Oberarzt diskutiert. Prospektiv ist es schwieriger zu beurteilen, welche Konsequenzen ein erfasster Medikationsfehler für den betroffenen Patienten haben wird. Retrospektiv ist es eine Herausforderung, den bekannten Behandlungsverlauf des Patienten nicht bei der Bewertung der Medikationsfehler mit in Betracht zu ziehen. Es kann hierdurch bei der Beurteilung der Schwere der Medikationsfehler, z.B. bei der Wahl eines Antibiotikums, zu Verzerrungen kommen. Allerdings ist bei einer prospektiven Untersuchung von Medikationsfehlern eine Kontrollgruppe ohne Intervention ethisch nicht vertretbar.

5.8.2 Objektivität

Eine zusätzliche unabhängige retrospektive Analyse der Phasen P₁ und P₂ durch einen dritten klinischen Pharmazeuten könnte Schwächen im Studiendesign beheben. Durch diese Veränderung könnten auch die Ergebnisse der fiktiven Liegedauer präzisiert werden.

Obwohl ein klinischer Pharmazeut sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsphase bei der Erhebung der potenziellen Medikationsfehler

involviert war, wurde Verzerrungen durch mehrere Maßnahmen entgegengewirkt. Während der Evaluationsphase erfolgte die Besprechung aller potenziellen Medikationsfehler mit dem Direktor der Klinik für der AINS. Die Wertung und Erfassung als Medikationsfehler setzte dessen Einverständnis voraus. Außerdem mussten während der Interventionsphasen P₁ und P₂ beide visitierenden klinischen Pharmazeuten sich bezüglich eines potenziellen Medikationsfehlers einig sein, damit er später mit dem Oberarzt besprochen wurde. Nur wenn auch der Oberarzt zustimmte, wurde der Medikationsfehler gewertet.

Auch externe Beurteilung kann irreführen, wenn nicht genügend Informationen zum Patienten und den Gesamtumständen vorliegen. Absolute Objektivität ist nicht herstellbar, da es sich um teils subjektive, individuelle Einschätzungen bei der Bewertung der Medikationsfehler handelt, die nur bedingt durch externe Beurteilung oder Literatur abzusichern sind. Patientenindividuelle Unterschiede können zu unterschiedlichen Bewertungen führen, insbesondere bei dem schwerkranken und hochkomplexen Patientenkollektiv der Intensivpatienten. Auch der Umgang mit Fehlern und die Einstellung zu Behandlungs- und Verordnungsfehlern spielen hierbei eine Rolle. Andererseits ist auch von Bedeutung, wie die Haltung des Untersuchenden zur Implementierung von Pharmazeuten auf Station im Speziellen und zu multiprofessionellen Ansätzen im Allgemeinen ist.

5.8.3 Vergleichbarkeit

Die Entscheidung, nicht die NCC MERP Kategorien zur Bewertung der Relevanz der Medikationsfehler heranzuziehen, erfolgte nach intensiver Diskussion innerhalb der Studiengruppe. Aufgrund der Komplexität der

Erkrankungen und Medikationen von Intensivpatienten kann ein unerwünschtes Ereignis nicht immer nur einem Arzneimittel oder einem singulären Fehler zugeordnet werden. Daher wurden die Medikationsfehler von einem Experten für Intensivmedizin anhand der beschriebenen Kriterien hinsichtlich ihres Schweregrades bewertet.

6 *Schlussfolgerung und Ausblick*

Die Interventionen der klinischen Pharmazeuten führten zu einer signifikanten Reduktion der Medikationsfehler auf einer deutschen Intensivstation und trugen dadurch zu einer erhöhten Arzneimitteltherapiesicherheit bei. Die täglichen pharmazeutischen Interventionen reduzierten die Inzidenz von klinisch potenziell relevanten Medikationsfehlern. Positive Trends bezüglich des gezielten und adäquaten Einsatzes von Antiinfektiva sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen werden. Im Hinblick auf die positiven Ergebnisse internationaler Studien, die sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie decken, empfehlen wir die flächendeckende Einführung klinischen Pharmazeuten auf deutschen Intensivstationen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass es sich lohnt, trotz papierbasierter Dokumentation und nicht-spezialisierter klinischer Pharmazeuten, pharmazeutische Dienstleistungen und Kurvenvisiten auf der Intensivstation zu etablieren. Die vermeintlichen Mehrkosten, die durch zusätzliches Personal entstehen, werden durch die Erfolge der Interventionen refinanziert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass, unabhängig vom technischen Stand und personeller Weiterbildung, bereits durch kleine Veränderungen der Routine deutliche Verbesserungen im Bereich der Arzneimitteltherapiesicherheit erreicht werden können. Gerade die Kliniken, die noch kein Patientendatenmanagementsystem eingeführt haben, sollten auf den klinischen Pharmazeuten zurückgreifen, um die Anzahl der Fehlerquellen im Medikationsprozess zu verringern. Zeitliche Ressourcen, die durch ein vermindertes Auftreten und Beheben von Medikationsfehlern frei werden, können Pharmazeuten nutzen, um die Sicherheit im Umgang mit Arzneimitteln weiter zu erhöhen. Bei der komplexen Pharmakotherapie der Intensivmedizin profitieren die Patienten von einer zusätzlichen Sicherheitsebene durch den klinischen Pharmazeuten. Alle klinischen Pharmazeuten sollten sich ermutigt fühlen ihre pharmazeutische Expertise in einem interdisziplinären Team auf der

Intensivstation einzubringen und damit einen wichtigen Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit zu leisten.

7 Abstract

Benefit of a clinical pharmacist in a surgical intensive care unit –

A controlled interventional study

BACKGROUND: The benefit of a clinical pharmacist in the intensive care unit (ICU) has been shown by numerous international studies. Previous investigations found an impact on the reduction of medication errors, preventable adverse drug events, drug costs and improvement of clinical outcomes such as the ICU length of stay or mortality. These findings are not directly transferable to the German health care system. On one hand establishing clinical pharmacy services on the ward is not as well-advanced in Germany compared to the USA or the UK. On the other hand, the countries' requirements differ concerning education and qualification of the clinical pharmacists. Valid data on the overall incidence of prescribing errors and the number, impact and acceptance of pharmaceutical interventions in German ICUs is very limited. The high risk of medication errors occurring in the intensive care setting has been revealed by various studies. Due to the scarcity of data, a controlled interventional study was designed to investigate the benefits of a clinical pharmacist in a German surgical ICU.

METHODS: This study investigates the influence of clinical pharmacists' medication review on the prescribing error rate in a German surgical ICU. Secondary outcomes were the reduction of potentially severe prescribing errors, the number of days without systemic anti-infective therapy, a fictitious ICU length of stay and the drug- and staff costs. A controlled interventional study was conducted in a surgical ICU with one control phase (P_0) and two intervention phases (P_1 and P_2). The investigation aimed to determine if the medication review by clinical pharmacists results in a significant reduction of prescribing errors related to a control period. The prescribing errors were analysed descriptively. Throughout P_0 the data was collected retrospectively without any intervention. During the intervention periods P_1 and P_2 , two clinical pharmacists screened the medical records for prescribing errors and discussed them with the senior physician in charge. During P_2 one clinical pharmacist attended ward rounds additionally. Prescribing errors detected by the clinical pharmacists were only taken into account, if consent with the physicians was achieved.

RESULTS: The medication orders of 336 patients were reviewed. The incidence of prescribing errors was significantly reduced from 1660 in P₀ to 622 in P₁ respectively 401 in P₂ (P₀ vs. P₁/P₂ respectively; both $p < 0.001$; Fisher's Exact Test) in total, respective 14.12% in P₀ vs. 5.13% in P₁ and 3.25% in P₂ related to the monitored medications (P₀:11,755; P₁:12,134; P₂:12,329). The total rate of potentially severe prescribing errors was found to be 9.9% in P₀ and 3.1% and 1.8% in P₁ and P₂ respectively related to the monitored medications. Clinical pharmacists performed 1874 interventions during P₁ and P₂. Consensus with the physicians was reached in 77.6% (P₁) and 80.7% (P₂) of all interventions. Most of the prescribing errors throughout the study were owed to "drug indicated but not prescribed". Regarding the number of monitored days without systemic anti-infective therapy medians of 1.0 day per patient were detected in all three phases. The 75th percentiles were 3.0 days (P₀, P₁) and 4.0 days (P₂). During P₀ 237 days without systemic anti-infective therapy were counted, in P₁ and P₂ 343 and 328 days respectively. Relating the number of all monitored days without systemic anti-infective therapy per study-phase to the total number of monitored patient days, significantly ($p < 0.01$; Fisher's exact test) more days without systemic anti-infective therapy occurred in P₁ and P₂. The median fictitious length of stay was found to be 8.0 days in P₀, 7.0 days in P₁ and 8.0 in P₂. Compared to P₀, the drug costs of P₁ and P₂ were reduced. The clinical pharmacists' interventions resulted in € 4.16 staff costs per patient in P₁ and € 7.19 in P₂ respectively.

CONCLUSION: Clinical pharmacists' interventions led to a significant reduction of prescribing errors in the ICU, contributing to a safer medication process. Potentially severe prescribing errors were reduced, as well as drug costs and the use of systemic anti-infective therapy. The savings concerning the drug costs were overcompensating the additional staff costs during the intervention periods. A broad implementation of clinical pharmacists in German ICUs is strongly recommended.

8 Zusammenfassung

HINTERGRUND: Internationale Studien belegen, dass klinische Pharmazeuten auf der Intensivstation (ITS) dazu beitragen, Medikationsfehler, vermeidbare unerwünschte Arzneimittelereignisse, Liegedauer, Mortalität und Kosten zu reduzieren. Der Einfluss von klinischen Pharmazeuten bezüglich dieser Faktoren auf deutschen ITS ist bisher nicht ausreichend untersucht worden. Ausbildung und Arbeitsaufgaben der Pharmazeuten, ihre Implementierung auf ITS sowie auch die Arzneimittel- und Personalkosten sind länderspezifisch. Die Ergebnisse internationaler Studien sind daher nicht vollumfänglich auf die Gegebenheiten im deutschen Gesundheitssystem übertragbar. Untersuchungen belegen, dass die ITS ein Hochrisikobereich für das Auftreten von Behandlungs- und Medikationsfehlern ist. Aufgrund der unzureichenden Datenlage in Deutschland wurde eine kontrollierte Interventionsstudie zum Nutzen eines klinischen Pharmazeuten auf ITS entwickelt.

METHODEN: Primärer Endpunkt dieser Studie war die Frage, ob die Kurvenvisite eines klinischen Pharmazeuten eine signifikante Reduktion der Medikationsfehler zur Folge hat im Vergleich zu einer Kontrollphase. Sekundäre Endpunkte untersuchten die Reduktion klinisch potenziell relevanter Medikationsfehler, die Anzahl der Tage ohne systemische Antiinfektivgabe, die fiktive Liegedauer sowie Arzneimittel- und Personalkosten. Die erfassten Medikationsfehler wurden deskriptiv ausgewertet. Die Studie war in drei Phasen unterteilt. Eine Kontrollphase P_0 und zwei Interventionsphasen P_1 und P_2 . Während der Kontrollphase P_0 wurden die Daten retrospektiv und ohne pharmazeutische Interventionen erhoben. In den folgenden Interventionsphasen P_1 und P_2 wurden die Patientenkurven von zwei klinischen Pharmazeuten auf potenzielle Medikationsfehler hin gesichtet. Die erfassten potenziellen Medikationsfehler wurden mit dem zuständigen Oberarzt diskutiert. Während der Interventionsphase P_2 begleitete ein klinischer Pharmazeut zusätzlich zur Kurvenvisite die tägliche Visite der Ärzte. Von den klinischen Pharmazeuten festgestellte potenzielle Medikationsfehler, die den definierten Kriterien entsprachen, wurden als Medikationsfehler gezählt, wenn es diesbezüglich zu einem Konsens mit dem zuständigen Oberarzt kam.

ERGEBNISSE: Die Medikationen von 336 Patienten wurde überprüft. Das Auftreten von Medikationsfehlern wurde von 1660 auf 622 bzw. 401 (P_0 vs. P_1/P_2 ; jeweils $p < 0.05$; Exakter Test nach Fisher) signifikant gesenkt. Dies entspricht einer Reduktion der Fehlerrate von 14,12% in P_0 vs. 5,13% in P_1 bzw. 3,25% in P_2 , bezogen auf die überprüften Medikationszeilen (P_0 11.755; P_1 12.135; P_2 12.329). Die als klinisch potenziell relevant bewerteten Medikationsfehler traten mit einer Rate von 9,9% in P_0 und 3,1% bzw. 1,8% in P_1 bzw. P_2 auf, bezogen auf die überprüften Medikationszeilen. Die Rate der akzeptierten pharmazeutischen Interventionen betrug 77,8% (P_1) bzw. 80,7% (P_2). Der Grund für die meisten pharmazeutischen Interventionen und Medikationsfehler war in allen Studienphasen „([k]lare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet“. Die häufigsten Maßnahmen infolge der pharmazeutischen Interventionen und Medikationsfehler waren „Dosierung geändert“, „Arzneimittel neu angesetzt“ und „Information an Arzt/Pflege“. Die Anzahl der antiinfektiva-freien Tage je Patient betrug im Median in allen drei Phasen 1,0. Das 0,75 Quartil betrug 3,0 Tage (P_0 , P_1) bzw. 4,0 Tage (P_2). In der gesamten Studienphase P_0 wurden 237 antiinfektiva-freie Tage gezählt, in P_1 und P_2 waren es 343 bzw. 328 antiinfektiva-freie Tage. Im Median endete die fiktive Liegedauer nach 8,0 Tagen in P_0 , 7,0 Tagen in P_1 und 8,0 in P_2 . In P_1 resultieren die Personalkosten in € 4,16 pro visitierten Patienten, in P_2 entsprechend € 7,19. Abzüglich der zusätzlich entstandenen Personalkosten konnten € 39.766,70 Arzneimittelkosten eingespart werden.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die Interventionen der klinischen Pharmazeuten führten zu einer signifikanten Reduktion von Medikationsfehlern auf einer deutschen ITS. Sie tragen dadurch zu einer erhöhten Arzneimitteltherapiesicherheit bei. Die Ergebnisse aus dieser Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen von anderen internationalen Studien (vor allem aus den USA), aufgrund derer ein flächendeckender Einsatz von klinischen Pharmazeuten auf der ITS auch in Deutschland empfohlen wird.

9 Abkürzungsverzeichnis

ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunschwächesyndrom)
AINS	Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin & Schmerztherapie
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
AMOR3®	Apotheken- und Materialwirtschafts-Ordnungssystem
B _{präPx}	Arzneimittelbestand vor Studienphase;
B _{postPx}	Arzneimittelbestand nach Studienphase
C61	Bezeichnung der Intensivstation auf der die Studie durchgeführt wurde
CADDy	Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis
CAVE	Achtung (Kurzform von cave canem [lat] sinngemäß „nimm dich in Acht!“)
CK	Creatinkinase
CPAP	continuous positive airway pressure – (Beatmungsform)
CPOE	computerized physician order entry
CVVH	kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (Dialyseform)
DALI	Dosisanpassung an Leberinsuffizienz
DANI	Dosisanpassung an Niereninsuffizienz
DG	Dauer Gespräch Pharmazeut-Mediziner
DIVI	Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DK	Dauer Kurvenvisite
DokuPIK	Datenbank zur <u>Dokumentation</u> <u>Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus</u>
DRG	Diagnosis Related Groups

DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DV	Dauer Visite
FiO ₂	Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft
GCS	Glasgow Koma Skala
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GI	gastrointestinal(e)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Kosten Mediziner
GMP1	Gesamtkosten Mediziner in P ₁
GMP2	Gesamtkosten Mediziner in P ₂
GP	Kosten Pharmazeut
GPK	Gesamtpersonalkosten
GPKP1	Gesamtpersonalkosten P ₁
GPKP2	Gesamtpersonalkosten P ₂
GPP1	Gesamtkosten Pharmazeut in P ₁
GPP2	Gesamtkosten Pharmazeut in P ₂
GPT	ALAT (Alanin-Aminotransferase)
ID	Identifikationsnummer
IMC	Intermediate Care Station (Wachstation)
Int.	Interventionen
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KI	Kurzinfusion
KKS	Klinikum Kassel
kprMF	klinisch potenziell relevante Medikationsfehler
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LD	Liegedauer
MCP	Metoclopramid

MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MF	Medikationsfehler
MF _{AM2}	Anzahl Medikationsfehler - (Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet
MF _{AM2a}	Anzahl Medikationsfehler – Hausmedikation, die auf Intensivstation fortgeführt werden sollte, fehlt
MHK	minimale Hemmkonzentration
MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MZ	Medikationszeilen
MZ _{ges}	Anzahl Medikationszeilen gesamt
MZ _{real}	Anzahl Medikationszeilen tatsächlich gezählt
MZ _{virt}	Anzahl virtuelle Medikationszeilen
NA	Noradrenalin
NCC MERP	The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
nMF _{ges}	Anzahl Medikationsfehler gesamt
nMFP ₀	Anzahl Medikationsfehler P ₀
nMFP ₁	Anzahl Medikationsfehler P ₁
nMZ	Anzahl überprüfter Medikationszeilen
nMZ _{kges}	Anzahl korrekte Medikationszeilen gesamt
nMZ _{kP0}	Anzahl korrekte Medikationszeilen P ₀
nMZ _{kP1}	Anzahl korrekte Medikationszeilen P ₁
nMZP ₀	Anzahl überprüfter Medikationszeilen P ₀
nMZP ₁	Anzahl überprüfter Medikationszeilen P ₁
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
NW	Nebenwirkung(en)
nz	nicht zutreffend
OA	Oberarzt
OP	Operation

P ₀	Kontrollphase
P ₁	Interventionsphase 1
P _{1.1}	Teil 1 von Interventionsphase 1
P _{1.2}	Teil 2 von Interventionsphase 1
P ₂	Interventionsphase 2
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck im Blut
Pat-ID	Patientenidentifikationsnummer
Pck	Packung
PKVP	Personalkosten pro visitiertem Patient
PPI	Protonenpumpenhemmer
pTT	partielle Thromboplastinzeit
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RR	Riva Rocci (Blutdruck)
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOP	Standard operating Procedure
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
üPT	überprüfte(r) Patiententag(e)
V _{AMOR}	Arzneimittelverbräuche aus dem Apotheken- und Materialwirtschafts-Organisationssystem AMOR3®
V _{tats}	tatsächlicher Arzneimittelverbrauch während der Studienphase
ZE	Zusatzentgelt

10 Literaturverzeichnis

1. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont A-C, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care*. 2010;14:R174.
2. Jiang S-P, Zheng X, Li X, Lu X-Y. Effectiveness of pharmaceutical care in an intensive care unit from China. A pre- and post-intervention study. *Saudi Med J*. 2012;33:756–62.
3. Leape LL, Cullen DJ, Clapp M, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282:267–70.
4. Saokaew S, Maphanta S, Thangsomboon P. Impact of pharmacist's interventions on cost of drug therapy in intensive care unit. *Pharm Pract*. 2009;7:81–7.
5. Montazeri M, Cook DJ. Impact of a clinical pharmacist in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med*. 1994;22:1044–8.
6. Aljbouri TM, Alkhawaldeh MS, Abu-Rumman A eddeen K, Hasan TA, Khattar HM, Abu-Oliem AS. Impact of clinical pharmacist on cost of drug therapy in the ICU. *Saudi Pharm J*. 2013;21:371–4.
7. Al-Jazairi AS, Al-Agil AA, Asiri YA, Al-Kholi TA, Akhras NS, Horanieh BK. The impact of clinical pharmacist in a cardiac-surgery intensive care unit. *Saudi Med J*. 2008;29:277–81.
8. Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA. Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:1254–60.
9. Bond CA, Raehl CL. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and Hospital Mortality Rates. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2007;27:481–93.

10. MacLaren R, Bond CA. Effects of Pharmacist Participation in Intensive Care Units on Clinical and Economic Outcomes of Critically Ill Patients with Thromboembolic or Infarction-Related Events. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2009;29:761–8.
11. Krupicka MI, Bratton SL, Sonnenthal K, Goldstein B. Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002;30:919–21.
12. Weant KA, Armitstead JA, Ladha AM, Sasaki-Adams D, Hadar EJ, Ewend MG. Cost effectiveness of a clinical pharmacist on a neurosurgical team. *Neurosurgery.* 2009;65:946–50.
13. Claus BOM, Robays H, Decruyenaere J, Annemans L. Expected net benefit of clinical pharmacy in intensive care medicine: a randomized interventional comparative trial with matched before-and-after groups. *J Eval Clin Pract.* 2014;20:1172–9.
14. Atkinson J, Rombaut B. The 2011 PHARMINE report on pharmacy and pharmacy education in the European Union. *Pharm Pract.* 2011;9:169–87.
15. Board of Pharmacy Specialties. Critical Care Pharmacy Specialist Certification Content Outline [Internet]. 2017 [zitiert 2018 Okt 14]. Verfügbar über: https://www.bpsweb.org/wp-content/uploads/CritCare_ContentOutlineForPublication20170913.pdf
16. Greene RJ, Cavell GF, Jackson SHD. Interprofessional clinical education of medical and pharmacy students. *Med Educ.* 1996;30:129–33.
17. General Pharmaceutical Council. Pharmacist independent prescriber [Internet]. [zitiert 2018 Nov 21]. Verfügbar über: <https://www.pharmacyregulation.org/education/pharmacist-independent-prescriber>
18. General Pharmaceutical Council. Approval process for education and training providers [Internet]. [zitiert 2018 Nov 21]. Verfügbar über: <https://www.pharmacyregulation.org/education/approval-courses>

19. Neue Weiterbildung für Apotheker auf Station [Internet]. Bundesver. Dtsch. Apoth. ABDA. [zitiert 2018 Dez 14]. Verfügbar über: <https://www.abda.de/pressemitteilung/neue-weiterbildung-fuer-apotheker-auf-station/>
20. Bundesapothekerkammer. Unterlagen zur Weiterbildung im Bereich „Medikationsmanagement im Krankenhaus“ [Internet]. 2018. Verfügbar über: https://www.abda.de/fileadmin/assets/Weiterbildung/BAK_Empfehlungen/DE_Medikationsmanagement_im_Krankenhaus_2018.pdf
21. Should All Pharmacists Responsible for Pharmacotherapeutic Management of Patients with Complex or Special Drug Therapy Needs Have Certification from the Board of Pharmacy Specialties? *Can J Hosp Pharm.* 2012;65:231–3.
22. Board of Pharmacy Specialties. Critical Care Pharmacy [Internet]. [zitiert 2017 Okt 29]. Verfügbar über: <https://www.bpsweb.org/bps-specialties/critical-care-pharmacy/>
23. Horn E, Jacobi J. The critical care clinical pharmacist: Evolution of an essential team member. *Crit Care Med.* 2006;34:S46.
24. Rudall N, McKenzie C, Landa J, Bourne RS, Bates I, Shulman R. PROTECTED-UK – Clinical pharmacist interventions in the UK critical care unit: exploration of relationship between intervention, service characteristics and experience level. *Int J Pharm Pract.* 2017;25:311–9.
25. Gerdemann A, Griesse N, Schulz M. Pharmacy interns on the ward--a pilot study. *Pharm World Sci PWS.* 2007;29:34–8.
26. Cortejoso L, Dietz RA, Hofmann G, Gosch M, Sattler A. Impact of pharmacist interventions in older patients: a prospective study in a tertiary hospital in Germany. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1343–50.
27. Schorr SG, Eickhoff C, Feldt S, Hohmann C, Schulz M. Exploring the potential impact of hospital ward-based pharmacy interns on drug safety. *Pharm.* 2014;69:316–20.

28. Frontini R, Miharija-Gala T, Sykora J. EAHP Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: Part 1. General frame and staffing. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2012;19:385–7.
29. Braune S, Hilgarth H, Kluge S. Der klinische Pharmazeut: Ein obligates Mitglied des interprofessionellen Behandlungsteams der Intensivmedizin. *Intensiv-News.* 2014;14–6.
30. Dasta JF. Critical Care Pharmacy Update. *Ann Pharmacother.* 1992;26:823–5.
31. G. Jorch, S. Kluge, F. König, A. Markewitz, K. Notz, V. Parvu, M. Quintel, D. Schneider, G.W. Sybrecht, C. Waydhas. Empfehlungen zur Struktur und Ausstattung von Intensivstationen. DIVI; 2010.
32. Frontini, Roberto et al. The EAHP Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe - Overall Report [Internet]. *European Journal of Hospital Pharmacy Science and Practice*; 2012 [zitiert 2018 Apr 14]. Verfügbar über: <http://www.eahp.eu/publications/survey/eahp-2010-survey-hospital-pharmacy-practice-europe>
33. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Monitoring and patient education--2012. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:787–803.
34. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES – GEMEINSAM GETRAGEN VON RKI UND DESTATIS. Betten in Krankenhäusern und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen (Anzahl und je 100.000 Einwohner, Nutzungsgrad und Fallzahl je Bett). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Bettenart, Einrichtungsmerkmale (Einrichtungsart / Bettenzahl / Art der Zulassung / Träger) [Internet]. [zitiert 2019 Sep 11]. Verfügbar über: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=70449730&nummer=529&p_sprache=D&p_indsp=5075&p_aid=17265874

35. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Die Apotheke Zahlen Daten Fakten 2018 [Internet]. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände; 2018 [zitiert 2019 Jan 1]. Verfügbar über: https://www.abda.de/fileadmin/assets/ZDF/ZDF_2018/ABDA_ZDF_2018_Brosch.pdf
36. DESTATIS. STATISTIKBRIEF Oktober 2018 - Teilzeitarbeit in Deutschland [Internet]. Statistisches Bundesamt (Destatis); 2018 [zitiert 2019 Jan 1]. Verfügbar über: https://www.destatis.de/DE/UeberUns/Wegbeschreibung/I_Punkt/Statistikbrief/2018_Okt.pdf?__blob=publicationFile
37. Francke GN. Evolvment of “Clinical Pharmacy.” Drug Intell Clin Pharm. 1969;3:348–54.
38. Francke DE, Latiolais CJ, Francke GN, et al. Mirror to Hospital Pharmacy—A Report of the Audit of Pharmaceutical Services in Hospitals. Washington: American Society of Hospital Pharmacists; 1964.
39. Zellmer WA. HANDBOOK OF INSTITUTIONAL PHARMACY PRACTICE: Overview of the History of Hospital Pharmacy in the United States. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2006.
40. Society of Critical Care Medicine, American College of Clinical Pharmacy. Position Paper on Critical Care Pharmacy Services. Pharmacotherapy. 2000;20:1400–6.
41. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors Related to Errors in Medication Prescribing. JAMA. 1997;277:312–7.
42. Zweite Verordnung zur Änderung der Approbationsordnung für Apotheker (2. AAppO-ÄndV). Bundesgesetzblatt Teil I. 2000;1714.
43. MSc Clinical Pharmacy - course details (2019 entry) [Internet]. Univ. Manch. [zitiert 2018 Dez 14]. Verfügbar über: <https://www.manchester.ac.uk/study/masters/courses/list/09892/msc-clinical-pharmacy/>

44. Borthwick M. The role of the pharmacist in the intensive care unit. J Intensive Care Soc. 2019;20:161–4.

45. Royal Pharmaceutical Society. A Competency Framework for all Prescribers [Internet]. 2016 [zitiert 2018 Okt 14]. Verfügbar über: <https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Professional%20standards/Prescribing%20competency%20framework/prescribing-competency-framework.pdf>

46. International Pharmaceutical Federation. Pharmacy at a Glance-2015-2017 [Internet]. 2017 [zitiert 2018 Okt 14]. Verfügbar über: https://fip.org/files/fip/publications/2017-09-Pharmacy_at_a_Glance-2015-2017.pdf

47. Vogler R, Bundesapothekerkammer. Unterlagen zur Weiterbildung im Gebiet „Klinische Pharmazie“ [Internet]. Bundesver. Dtsch. Apoth. ABDA. Verfügbar über: https://www.abda.de/fileadmin/assets/Weiterbildung/BAK_Empfehlungen/DE_KlinischePharmazie_2014.pdf

48. Bundesapothekerkammer. Unterlagen zur Weiterbildung im Bereich „Infektiologie“ [Internet]. 2015. Verfügbar über: https://www.abda.de/fileadmin/assets/Weiterbildung/BAK_Empfehlungen/DE_Infektiologie_2015.pdf

49. Gesetzentwurf: Gesetz zur Änderung des Niedersächsischen Krankenhausgesetzes und weiterer Vorschriften | polit-x.de [Internet]. [zitiert 2018 Nov 25]. Verfügbar über: <https://polit-x.de/documents/882202/bundeslander/niedersachsen/landtag/dokumente/gesetzentwurf-2018-05-17-gesetz-zur-anderung-des-niedersachsichen-krankenhausgesetzes-und-weiterer-vorschriften>

50. Sucker-Sket (ks) K. Ab 2022 sind Stationsapotheker Pflicht [Internet]. DAZ.online. 2018 [zitiert 2018 Nov 25]. Verfügbar über: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2018/10/23/ab-2022-sind-stationsapotheker-pflicht>

51. Gastroenterology & Hepatology – UKCPA [Internet]. [zitiert 2019 Sep 8]. Verfügbar über: <http://ukclinicalpharmacy.org/groups/gastroenterology-hepatology/>

52. Critical care – UKCPA [Internet]. [zitiert 2019 Sep 8]. Verfügbar über: http://ukclinicalpharmacy.org/wp-content/uploads/2017/07/Adult-critical_care_specialist_pharmacy-practice-2005.pdf

53. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system [Internet]. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine, editor. Washington D.C.: National Academies Press; 2000 [zitiert 2018 Nov 22]. Verfügbar über: <https://www.nap.edu/read/9728/chapter/1>

54. Stelfox HT, Palmisani S, Scurlock C, Orav EJ, Bates DW. The “To Err is Human” report and the patient safety literature. *Qual Saf Health Care*. 2006;15:174–8.

55. Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland [Internet]. 2007 [zitiert 2018 Nov 23]. Verfügbar über: <https://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2008-2009/Aktionsplan-AMTS-2008-2009.pdf>

56. Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2016-2019 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland [Internet]. 2016 [zitiert 2018 Nov 24]. Verfügbar über: <https://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/Aktionsplan-2016-2019/Aktionsplan-AMTS-2016-2019.pdf>

57. Möller H, Aly A-F. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. 2012;106:709–11.

58. Ferner RE, Aronson JK. Errors in prescribing, preparing, and giving medicines: definition, classification, and prevention. In: Aronson JK, Elis J, editors. *Side Eff Drugs Annu* [Internet]. Elsevier; 1999 [zitiert 2018 Okt 5]. p. xxiii–xxxvi. Verfügbar über: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378608099800051>

59. Ferner RE, Aronson JK. Medication errors, worse than a crime. *The Lancet*. 2000;355:947–8.

60. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About Medication Errors [Internet]. NCC MERP. 2014 [zitiert 2018 Okt 5]. Verfügbar über: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
61. Kaumanns K, Kayser C, Paeschke N, von Mallek D, Stingl J, Köberle U, et al. Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz. BfArM, PEI, editors. Bull Zur Arzneimittelsicherheit. 2015;27–35.
62. Aly A-F. Arzneimitteltherapie: Ein „Was ist Was“ der Sicherheit. Dtsch Ärztebl. 2014;111:A1892.
63. Lisby M, Nielsen LP, Brock B, Mainz J. How should medication errors be defined? Development and test of a definition. Scand J Public Health. 2012;40:203–10.
64. Aronson JK. Medication errors: what they are, how they happen, and how to avoid them. QJM Int J Med. 2009;102:513–21.
65. Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Stremmel W, et al. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. Intensive Care Med. 2010;36:665–72.
66. Graf J, Driesch AVD, Koch K-C, Janssens U. Identification and characterization of errors and incidents in a medical intensive care unit. Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49:930–9.
67. Valentin A. [Occurrence and prevention of errors in intensive care units]. Med Klin Intensivmed Notfallmedizin. 2012;107:244–8.
68. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. Crit Care Med. 33:1694–700.
69. Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, Kaushal R, Burdick E, Katz JT, et al. Effect of Reducing Interns' Work Hours on Serious Medical Errors in Intensive Care Units. N Engl J Med. 2004;351:1838–48.

70. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno RP, Dolanski L, Bauer P, et al. Patient safety in intensive care: results from the multinational Sentinel Events Evaluation (SEE) study. *Intensive Care Med.* 2006;32:1591–8.
71. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno R, Metnitz B, Bauer P, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ.* 2009;338:b814.
72. Valentin A, Bion J. How safe is my intensive care unit? An overview of error causation and prevention. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:697.
73. Donchin Y, Gopher D, Olin M, Badihi Y, Biesky M, Sprung CL, et al. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1995;23:294–300.
74. Jensen PF, Barach P. THE ROLE OF HUMAN FACTORS IN THE INTENSIVE CARE UNIT.[Editorial]. *Qual Saf Health Care.* 2003;12:147–8.
75. van den Bemt PMLA, Fijn R, van der Voort PHJ, Gossen AA, Egberts TCG, Brouwers JRBJ. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit*: *Crit Care Med.* 2002;30:846–50.
76. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med.* 1997;25:1289–97.
77. Flaatten H, Hevrøy O. Errors in the intensive care unit (ICU). *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:614–7.
78. Agalu A, Ayele Y, Bedada W, Woldie M. Medication prescribing errors in the intensive care unit of Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *J Multidiscip Healthc.* 2011;4:377–82.
79. Farzi S, Irajpour A, Saghaei M, Ravaghi H. Causes of Medication Errors in Intensive Care Units from the Perspective of Healthcare Professionals. *J Res Pharm Pract.* 2017;6:158–65.

80. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients. *JAMA*. 2001;285:2114–20.
81. Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, Theodorou AA, Priestley G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. *Crit Care Med*. 2006;34:415–25.
82. Osmon S, Harris CB, Dunagan WC, Prentice D, Fraser VJ, Kollef MH. Reporting of medical errors: an intensive care unit experience. *Crit Care Med*. 2004;32:727–33.
83. Jiang S-P, Chen J, Zhang X-G, Lu X-Y, Zhao Q-W. Implementation of pharmacists' interventions and assessment of medication errors in an intensive care unit of a Chinese tertiary hospital. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:861–6.
84. Langebrake C, Hilgarth H. Clinical pharmacists' interventions in a German university hospital. *Pharm World Sci PWS*. 2010;32:194–9.
85. Meyn D. Medikationsfehler auf der Intensivstation. In: Eckart J, Weigand MA, Briegel J, editors. *Intensivmed Kompend Repetit Zur Interdisziplinäre Weiterbildung*. 90. Aktualisierung. Ecomed Medizin; 2019. p. Kapitel XIII-28 S. 57-64.
86. Bates DW, Boyle DL, Vliet MBV, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10:199–205.
87. Kucukarslan SN, Corpus K, Mehta N, Mlynarek M, Peters M, Stagner L, et al. Evaluation of a dedicated pharmacist staffing model in the medical intensive care unit. *Hosp Pharm*. 2013;48:922–30.
88. Johansen ET, Haustreis SM, Mowinckel AS, Ytrebø LM. Effects of implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23:197–202.
89. Mahmoodpoor A, Kalami A, Shadvar K, Entezari-Maleki T, Hamishehkar H. Evaluation of Clinical Pharmacy Services in the Intensive Care Unit of a Tertiary University Hospital in the Northwest of Iran. *J Res Pharm Pract*. 2018;7:30–5.

90. Fideles GMA, de Alcântara-Neto JM, Peixoto Júnior AA, de Souza-Neto PJ, Tonete TL, da Silva JEG, et al. Pharmacist recommendations in an intensive care unit: three-year clinical activities. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27:149–54.
91. Hisham M, Sivakumar MN, Veerasekar G. Impact of clinical pharmacist in an Indian Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2016;20:78–83.
92. Lundereng K, Sund JK, Sporseem HM, Pedersen R, Molden E. CPC-114 Prevalence and Management of Drug-Related Problems in an Intensive Care Unit. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2013;20:A206–A206.
93. Garfield S, Reynolds M, Dermont L, Franklin BD. Measuring the Severity of Prescribing Errors: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2013;36:1151–7.
94. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors [Internet]. 2001 [zitiert 2018 Okt 13]. Verfügbar über: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf>
95. Romero CM, Salazar N, Rojas L, Escobar L, Griñén H, Berasaín MA, et al. Effects of the implementation of a preventive interventions program on the reduction of medication errors in critically ill adult patients. *J Crit Care*. 2013;28:451–60.
96. Sada O, Melkie A, Shibeshi W. Medication prescribing errors in the medical intensive care unit of Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2015;8:448.
97. Alagha HZ, Badary OA, Ibrahim HM, Sabri NA. Reducing prescribing errors in the paediatric intensive care unit: an experience from Egypt. *Acta Paediatr*. 2011;100:e169–74.
98. World Health Organization. Antibiotic resistance Key facts [Internet]. 2018 [zitiert 2019 Sep 8]. Verfügbar über: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

99. NO TIME TO WAIT: SECURING THE FUTURE FROM DRUG-RESISTANT INFECTIONS REPORT TO THE SECRETARY-GENERAL OF THE UNITED NATIONS [Internet]. 2019 [zitiert 2019 Sep 8]. Verfügbar über: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1

100. World Health Organization. ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance [Internet]. 2014 [zitiert 2018 Nov 22]. Verfügbar über: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1

101. Sarah Cumberland, Fadela Chaib, Daniela Bagozzi, Hannah Monica Dias. The world is running out of antibiotics - WHO report confirms [Internet]. World Health Organ. [zitiert 2018 Nov 22]. Verfügbar über: <http://www.who.int/news-room/detail/20-09-2017-the-world-is-running-out-of-antibiotics-who-report-confirms>

102. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:1057–98.

103. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:56–66.

104. Murray CJL, Lopez. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 [Internet]. Boston: Harvard University Press. World Health Organization, Harvard School of Public Health, World Bank; 1996 [zitiert 2019 Sep 10]. Verfügbar über: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41864>

105. Robert Koch-Institut. RKI - Antibiotikaresistenz [Internet]. 2015 [zitiert 2018 Nov 22]. Verfügbar über: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Antibiotikaresistenz_node.html?jsessionid=0D5213D0E95BF1C59599A1782F0A4153.1_cid363

106. Robert Koch-Institut. RKI - Antibiotikaresistenz - Daten zu Anti-biotika-resistenz und Anti-biotika-ver-brauch für 2017 abrufbar [Internet]. 2018 [zitiert 2018 Nov 22]. Verfügbar über: <https://ars.rki.de>
107. Robert Koch-Institut: ARS - Ausgewählte gramnegative Erreger ausgewertet nach den KRINKO-Definitionen für Multiresistenz - Zeitraum 2008-2014 Intensivstation [Internet]. [zitiert 2018 Sep 16]. Verfügbar über: https://ars.rki.de/Docs/Multiresistance/KRINKO/KRINKO_HO_IS.pdf
108. Definition multiresistenter gramnegativer Erreger nach den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) [Internet]. [zitiert 2019 Sep 10]. Verfügbar über: https://ars.rki.de/Docs/Multiresistance/KRINKO/KRINKO_PR.pdf
109. ARS - Antibiotika Resistenz Surveillance [Internet]. [zitiert 2019 Apr 18]. Verfügbar über: <https://ars.rki.de/Content/Database/Multiresistance.aspx>
110. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. Clin Microbiol Rev. 2005;18:638–56.
111. § 23 IfSG - Einzelnorm [Internet]. [zitiert 2018 Nov 22]. Verfügbar über: http://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/__23.html
112. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. Intensive Care Med. 2013;39:165–228.
113. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V., de With K, Kern WV, Strauß R, et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [Internet]. AWMF-Registernummer 092/001; 2019 [zitiert 2019 Sep 11]. Verfügbar über: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf
114. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304–77.

115. MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med.* 2008;36:3184–9.
116. Jiang S-P, Xu Y-Y, Ping-Yang, Wu W-F, Zhang X-G, Lu X-Y, et al. Improving antimicrobial dosing in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration and the effect of pharmacist dosing adjustment. *Eur J Intern Med.* 2014;25:930–5.
117. Gunten V, Reymond J-P, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. *Pharm World Sci.* 2007;29:146–63.
118. Weber A, Schneider C, Grill E, Strobl R, Vetter-Kerkhoff C, Jauch K-W. Interventionen eines Apothekers auf chirurgischen Normalstationen - Auswirkungen auf die Antibiotikatherapie. *Zentralblatt Für Chir.* 2011;136:66–73.
119. Timothy H. Dellit, Robert C. Owens, John E. McGowan et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44:159–77.
120. Schwaber MJ, Simhon A, Block C, Roval V, Ferderber N, Shapiro M. Factors Associated with Nosocomial Diarrhea and *Clostridium difficile*-Associated Disease on the Adult Wards of an Urban Tertiary Care Hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:9–15.
121. Jiang S-P, Zhu Z-Y, Ma K-F, Zheng X, Lu X-Y. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:891–9.
122. GKV-Spitzenverband. Fragen und Antworten zu DRG - GKV-Spitzenverband [Internet]. [zitiert 2018 Nov 21]. Verfügbar über: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/fragen_und_antworten_drg/fragen_und_antworten_drg.jsp
123. Flintrop J. Die ökonomische Logik wird zum Maß der Dinge. *Dtsch Ärztebl.* 2006;103:3082–5.

124. Braun T, Rau F, Tuschen KH. Die DRG-Einführung aus gesundheitspolitischer Sicht. Eine Zwischenbilanz. Krankenh-Rep 2007 Schwerpkt Krankenhausvergütung – Ende Konvergenzphase [Internet]. Stuttgart: Schattauer; 2008 [zitiert 2018 Sep 23]. p. 3–22. Verfügbar über: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Krankenhausreport/2007/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_khr2007_kap01.pdf
125. © Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online Datenbankabfrage zu: Krankenhäuser, Betten, Patienten: Deutschland, Jahre; Grunddaten der Krankenhäuser [Internet]. 2018 [zitiert 2018 Sep 23]. Verfügbar über: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/>
126. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med*. 2008;36:427–33.
127. Terceros Y, Chahine-Chakhtoura C, Malinowski JE, Rickley WF. Impact of a Pharmacy Resident on Hospital Length of Stay and Drug-Related Costs. *Ann Pharmacother*. 2007;41:742–8.
128. Jiang S-P, Zhu Z-Y, Wu X-L, Lu X-Y, Zhang X-G, Wu B-H. Effectiveness of pharmacist dosing adjustment for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a comparative study. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:405–12.
129. McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Huey WY, Lonergan TP, Schaiff RA, et al. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions. *Arch Intern Med*. 1999;159:2306–9.
130. Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med*. 2003;29:691–8.
131. Pressemitteilungen - Gesundheitsausgaben pro Tag überschreiten Milliardengrenze - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Internet]. [zitiert 2018 Sep 16]. Verfügbar über: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2018/02/PD18_050_23611.html;jsessionid=59414364613E22878700A14D1811615B.InternetLive2

132. © Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online - Arzneimittelausgaben; Datenbankabfrage zu: Gesundheitsausgaben: Deutschland, Jahre, Leistungsarten; Arzneimittel [Internet]. 2018 [zitiert 2018 Sep 16]. Verfügbar über: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/>

133. © Statistisches Bundesamt (Destatis). Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online - Ausgaben Krankenhäuser Datenbankabfrage zu: Gesundheitsausgaben: Deutschland, Jahre, Einrichtungen; Apotheken, Krankenhäuser [Internet]. 2018 [zitiert 2018 Sep 16]. Verfügbar über: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/>

134. Ariano RE, Demianczuk RH, Danzinger RG, Richard A, Milan H, Jamieson B. Economic impact and clinical benefits of pharmacist involvement on surgical wards. *Can J Hosp Pharm.* 1995;48:284–9.

135. Chen C-C, Hsiao F-Y, Shen L-J, Wu C-C. The cost-saving effect and prevention of medication errors by clinical pharmacist intervention in a nephrology unit. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7883.

136. Khalili H, Karimzadeh I, Mirzabeigi P, Dashti-Khavidaki S. Evaluation of clinical pharmacist's interventions in an infectious diseases ward and impact on patient's direct medication cost. *Eur J Intern Med.* 2013;24:227–33.

137. Beratender Apotheker auf Station Innovationspreis für eine Ulmer Studie. *Anaesthesist.* 1999;48:571–571.

138. Hartmann M, Meier-Hellmann A. How to increase return on investment of the intensive care pharmacist – fear of flying. *Intensive Care Med.* 2006;32:511–5.

139. Gall J-RL, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA.* 1993;270:2957–63.

140. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. *The Lancet.* 1974;304:81–4.

141. Luterman A, Horovitz JH, Carrico CJ, Canizaro PC, Heimbach D, Colocousis J. Withdrawal from Positive End-Expiratory Pressure. *Surv Anesthesiol.* 1979;23:150.
142. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
143. Larsen R, Ziegenfuß T, Mathes A. Beatmung Indikationen-Techniken-Krankheitsbilder. 6. Edit. Homburg: Springer; 2017.
144. Langebrake DC, Kantelhardt P. DokuPIK – Ein Dokumentationssystem für Medikationsfehler und Interventionen. Darmstadt; 2009. Poster.
145. AdkA DokuPIK [Internet]. AdkA DokuPIK. [zitiert 2018 Mai 30]. Verfügbar über: <https://www.adka-dokupik.de/>
146. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. *JAMA.* 1995;274:29–34.
147. Wegermann P, Feine C, Tryba M. Stress-ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: does dosage matter? *Intensive Care Med.* 2001;27:S267.
148. GKV-Spitzenverband. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) im Krankenhaus - GKV-Spitzenverband [Internet]. [zitiert 2019 Apr 21]. Verfügbar über: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub/neue_untersuchungs_und_behandlungsmethoden_nub.jsp
149. Campbell MJ, Julious SA, Altman DG. Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *BMJ.* 1995;311:1145–8.
150. Casagrande JT, Pike MC. An improved approximate formula for calculating sample sizes for comparing two binomial distributions. *Biometrics.* 1978;34:483–6.

151. Gale A. People Studying People: Artifacts and Ethics in Behavioral Research. *J Psychophysiol.* 2000;14:47–8.
152. Sommer R. The Hawthorne dogma. *Psychol Bull.* 1968;70:592–5.
153. Roethlisberger FJ, Dickson WJ. Management and the Worker. Psychology Press; 2003.
154. MacLaren R, Brett McQueen R, Campbell J. Clinical and financial impact of pharmacy services in the intensive care unit: pharmacist and prescriber perceptions. *Pharmacotherapy.* 2013;33:401–10.
155. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56:236–44.
156. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. 2001;5:8.
157. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:681–91.
158. Online GL. Fachinformation Sucrabest 1 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. [zitiert 2018 Dez 26]. Verfügbar über: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Sucrabest-1-g-Granulat-zur-Herstellung-einer-Suspension-zum-Einnehmen_8657/fachinformation
159. Online GL. Fachinformation Vancomycin Eberth 1g | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. [zitiert 2018 Dez 27]. Verfügbar über: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Vancomycin-Eberth-1g_518446/fachinformation

160. Online GL. Fachinformation Gentamicin 160 HEXAL® SF, 160 mg/2 ml Inj.lsg. | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. [zitiert 2018 Dez 27]. Verfügbar über: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Gentamicin-160-HEXAL-SF-160-mg-2-ml-Inj-lsg_499/fachinformation

161. Online GL. Fachinformation Digimerck® 0,1mg Tbl. | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. [zitiert 2018 Dez 27]. Verfügbar über: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Digimerck-0-1mg-Tbl_11276/fachinformation

162. Online GL. Fachinformation Lanicor® Ampullen 0,25 mg Digoxin / ml Injektionslösung | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. [zitiert 2018 Dez 27]. Verfügbar über: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lanicor-Ampullen-0-25-mg-Digoxin-ml-Injektionsloesung_4481/fachinformation

163. AMIODARON 150 mg i.v. Carino [Internet]. 2015. [zitiert 2018 Dez 27]. Verfügbar über: <http://fachinformation.srz.de/pdf/carinopharm/amiodaron150mgivcarino.pdf>

164. Online GL. Fachinformation Eferox® 25, Tbl. | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. [zitiert 2018 Dez 27]. Verfügbar über: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Eferox-25-Tbl_6597/fachinformation

165. Online GL. Fachinformation Cubicin® 350 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung | Gelbe Liste [Internet]. Gelbe Liste Online. [zitiert 2018 Dez 28]. Verfügbar über: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Cubicin-350-mg-Pulver-zur-Herstellung-einer-Injektions-bzw-Infusionsloesung_483440/fachinformation

166. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:332–9.

167. Armada ER, Villamañán E, López-de-Sá E, Rosillo S, Rey-Blas JR, Testillano ML, et al. Computerized physician order entry in the cardiac intensive care unit: Effects on prescription errors and workflow conditions. *J Crit Care*. 2014;29:188–93.

168. Rajamani A, Suen S, Phillips D, Thomson M. The SCRIPT project: a knowledge translation approach to improve prescription practice in a general intensive care unit. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2011;13:245–51.
169. Khammarnia M, Sharifian R, Zand F, Barati O, Keshtkaran A, Sabetian G, et al. The impact of computerized physician order entry on prescription orders: A quasi-experimental study in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2017;31:69.
170. Shulman R, Singer M, Goldstone J, Bellingan G. Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit. *Crit Care*. 2005;9:R516.
171. Kadmon G, Pinchover M, Weissbach A, Kogan Hazan S, Nahum E. Case Not Closed: Prescription Errors 12 Years after Computerized Physician Order Entry Implementation. *J Pediatr*. 2017;190:236-240.e2.
172. Cuervo MS, Sanchis AR, Lopez CP, Silanes EG de SL de, Caro TG, Vicedo TB. The impact of a computerized physician order entry system on medical errors with antineoplastic drugs 5 years after its implementation. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40:550–4.
173. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2008;65:1834–40.
174. Langebrake C, Ihbe-Heffinger A, Leichenberg K, Kaden S, Kunkel M, Lueb M, et al. Nationwide evaluation of day-to-day clinical pharmacists' interventions in German hospitals. *Pharmacotherapy*. 2015;35:370–9.
175. Franco Sereno MT, Pérez Serrano R, Ortiz Díaz-Miguel R, Espinosa González MC, Abdel-Hadi Álvarez H, Ambrós Checa A, et al. Pharmacist adscription to intensive care: Generating synergies. *Med Intensiva Engl Ed*. 2018;42:534–40.
176. Leache L, Aquerreta I, Aldaz A, Monedero P, Idoate A, Ortega A. Clinical and economic impact of clinical pharmacist interventions regarding antimicrobials on critically ill patients. *Res Soc Adm Pharm [Internet]*. 2019 [zitiert 2019 Aug 23]; Verfügbar über: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741119306631>

177. Bosma BE. Pharmacist interventions during patient rounds in two intensive care units: Clinical and financial impact. *Neth J Med*. 2018;76:10.
178. Buda S, Prahm K, Preuß U, Gau P, Schweiger B, Biere B, et al. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland, Saison 2016/17, Berlin 2017.
179. Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:369–74.
180. Fisman DN. Seasonality of Infectious Diseases. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:127–43.
181. Dopico XC, Evangelou M, Ferreira RC, Guo H, Pekalski ML, Smyth DJ, et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nat Commun* [Internet]. 2015 [zitiert 2018 Sep 19];6. Verfügbar über: <http://www.nature.com/articles/ncomms8000>
182. Dushoff J, Plotkin JB, Levin SA, Earn DJD. Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:16915–6.
183. Ijo I, Feyerharm J. Pharmacy intervention on antimicrobial management of critically ill patients. *Pharm Pract*. 2011;9:106–9.
184. Collins SD. Excess Mortality from Causes Other than Influenza and Pneumonia during Influenza Epidemics. *Public Health Rep* 1896-1970. 1932;47:2159–79.
185. Earn DJD, Dushoff J, Levin SA. Ecology and evolution of the flu. *Trends Ecol Evol*. 2002;17:334–40.
186. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the Winter Increase in Mortality in the United States, 1959–1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160:492–502.

11 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Übersicht über die Anzahl von Vollzeit Pharmazeuten pro 100 Betten in Europa; modifiziert nach Frontini et al. 2012[28].	2
Abb. 2: Ursachen für erhöhtes Medikationsfehlerrisiko auf Intensivstation.....	7
Abb. 3: Fehlerquellen im Medikationsprozess; Quelle: D. Meyn (2019) [85]	8
Abb. 4: NCC MERP Index zur Kategorisierung von Medikationsfehlern; Quelle: http://www.nccmerp.org (2001)[94]	11
Abb. 5: Studiendesign	20
Abb. 6: Ablauf Interventionsphase P ₁	25
Abb. 7: Beispiel für eine an die Ärzte versandte Email mit Medikationsauffälligkeiten;	25
Abb. 8: Ablauf Interventionsphase P ₂	26
Abb. 9: Datenerhebungsbogen A zur Erfassung der Patientencharakteristika, der antiinfektivafreien Tage und der fiktiven Liegedauer;	28
Abb. 10: Datenerhebungsbogen C;	29
Abb. 11: Entscheidungsmatrix Ein- und Ausschluss bezüglich der Liegedauer	34
Abb. 12: Fehlerquellen im Medikationsprozess; modifiziert nach D. Meyn 2019 [85].	37
Abb. 13: Arzneimittel-Standards der anästhesiologischen Intensivmedizin Teil 1; Stand 12/2016.	39

Abb. 14: Arzneimittel-Standards der anästhesiologischen Intensivmedizin Teil 2; Stand 12/2016.	40
Abb. 15: Antibiotika-Standard Intensivstation Teil;1 Stand 12/2016.	41
Abb. 16: Antibiotika-Standards Intensivstation Teil 2; Stand 12/2016.	42
Abb. 17: Ermittlung der Medikationsfehler;	43
Abb. 18: Formblatt „Pharmazeutische Kurvenvisite“ zur Datenerhebung in den Interventionsphasen P ₁ und P ₂	44
Abb. 19: Datenerhebungsbogen D für Kontrollphase P ₀	44
Abb. 20: Beispiel eines Übersichtsblattes	45
Abb. 21: Datenerhebungsbogen E - externe Begutachtung	47
Abb. 22: Verhältnis der pharmazeutischen Interventionen zu Medikationsfehlern	48
Abb. 23: Erfassung der antiinfektivafreien Tage	51
Abb. 24: Entscheidungsschema fiktive Liegedauer	52
Abb. 25: Formblatt fiktive Liegedauer;.....	53
Abb. 26: Zeitpunkte der Lagerzählungen zur Erfassung des Arzneimittelbestandes auf Intensivstation	54
Abb. 27: Arzneimittelkosten Erfassungsbogen; exemplarisch für P ₀	55
Abb. 28: Ablauf der Interventionsphasen.....	57
Abb. 29: Datenerhebungsbogen B für P ₁ und P ₂	57
Abb. 30: Vierfeldertafel - Ereignis Medikationsfehler	61

11 Abbildungsverzeichnis	171
Abb. 31: Statistischer Vergleich der Studienphasen untereinander	63
Abb. 32: Patientenrekrutierung	68
Abb. 33: Medikationsfehlerraten.....	73
Abb. 34: Anteil klinisch potenziell relevanter Medikationsfehler	75
Abb. 35: Anzahl der Medikationsfehlergründe pro Phase nach Grund	77
Abb. 36: Medikationsfehlergründe nach Kategorie gruppiert – total und relativ.	78
Abb. 37: Diagramm Interventions- und Medikationsfehlergründe	83
Abb. 38: Interventionsgründe gruppiert – total und relativ.....	85
Abb. 39: Diagramm Ergebnisse Interventionsakzeptanz	87
Abb. 40: Maßnahmen infolge der Interventionen und Medikationsfehler	90
Abb. 41: Anteil der antiinfektivafreien Tage in den einzelnen Studienphasen..	91
Abb. 42: Anzahl der antiinfektivafreien Tage pro Patient in den jeweiligen Studienphasen	92
Abb. 43: Tatsächliche und fiktive Liegedauer aller Studienphasen in der Boxplot Darstellung	94
Abb. 44: Arzneimittelkosten und Antiinfektivakosten gesamt und ohne ZE/NUB	98
Abb. 45: Studienprotokoll Version 1 Seite 1	177
Abb. 46: Studienprotokoll Version 1 Seite 2	178
Abb. 47: Studienprotokoll Version 1 Seite 3	179

Abb. 48: Studienprotokoll Version 1 Seite 4	180
Abb. 49: Studienprotokoll Version 1 Seite 5	181
Abb. 50: Studienprotokoll Version 1 Seite 6	182
Abb. 51: Studienprotokoll Version 1 Seite 7	183
Abb. 52: Studienprotokoll Version 1 Seite 8	184
Abb. 53: Studienprotokoll Version 1 Seite 9	185
Abb. 54: Studienprotokoll Version 1 Seite 10	186
Abb. 55: Studienprotokoll Version 1 Seite 11	187
Abb. 56: Studienprotokoll Version 1 Seite 12	188
Abb. 57: Studienprotokoll Version 1 Seite 13	189
Abb. 58: Studienprotokoll Version 1 Seite 14	190
Abb. 59: Ethikvotum Seite 1	191
Abb. 60: Ethikvotum Seite 2	192
Abb. 61: Ethikvotum Seite 3	193
Abb. 62: Amendement 1 - Teil 1-	194
Abb. 63: Amendement 1 - Teil 2.....	195
Abb. 64: Amendement 1 - Teil 3.....	196
Abb. 65: Amendement 1 - Teil 4.....	197
Abb. 66: Amendement 2 - Teil 1.....	198

Abb. 67: Amendement 2 - Teil 2.....	199
Abb. 68: Amendement 3 - Teil 1.....	200
Abb. 69: Amendement 3 - Teil 2.....	201
Abb. 70: Amendement 4	202

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien zur Medikationsüberprüfung während der pharmazeutischen Kurvenvisite	23
Tabelle 2: Parameter des SAPS II nach Gall et al., 1993[139].	30
Tabelle 3: Einteilung der AKIN-Stadien nach Mehta et al., 2007 [142].....	31
Tabelle 4: Kriterien für Medikationsfehler basierend auf DokuPIK [145].	37
Tabelle 5: Beispiele für Entscheidungsfindung Medikationsfehler	38
Tabelle 6: Klinisch potenziell relevante Medikationsfehler und mögliche Folgen	46
Tabelle 7: Interventionsgründe.....	49
Tabelle 8: Akzeptanz der Interventionen	50
Tabelle 9: Maßnahmen aufgrund der Interventionen	50
Tabelle 10: Kriterien für die Beurteilung der fiktiven Liegedauer	52
Tabelle 11: Kenngrößen Personalkosten	56
Tabelle 12: Übersicht der statistischen Tests	64
Tabelle 13: Charakteristika der Studienpopulation	69
Tabelle 14: Ermittlung der virtuellen Medikationszeilen und der Gesamtzahl der Medikationszeilen	71
Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Medikationsfehlern	72
Tabelle 16: Ergebnisse $P_{1.1}$ und $P_{1.2}$	73

Tabelle 17: Ergebnisse klinisch potenziell relevante Medikationsfehler	74
Tabelle 18: Anzahl Medikationsfehlergrund pro Phase	76
Tabelle 19: Top 5 Medikationsfehler	80
Tabelle 20: Übersicht Ergebnisse Interventionsgründe.....	82
Tabelle 21: Akzeptanz der Interventionen	86
Tabelle 22: Akzeptanz der Medikationsfehler	86
Tabelle 23: Verteilung Interventionsgründe nicht umgesetzter Interventionen .	88
Tabelle 24: Ergebnisse Maßnahmen infolge der Interventionen.....	89
Tabelle 25: Ergebnisse Maßnahmen infolge der Medikationsfehler.....	89
Tabelle 26: Ergebnisse antiinfektivafreie Tage	90
Tabelle 27: Ergebnisse Fiktive Liegedauer	93
Tabelle 28: Übersicht Arzneimittelkosten der einzelnen Studienphasen	96
Tabelle 29: Unterschiede der Arzneimittelkosten	97
Tabelle 30: Ergebnisse Personalkosten	99
Tabelle 31: Bilanz der Einsparungen bei Arzneimittelkosten und der zusätzlichen Personalkosten.....	133

13 Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der tatsächlichen Arzneimittelverbräuche	55
Formel 2: Gesamtkosten Pharmazeut in P_1 (GPP1)	58
Formel 3: Gesamtkosten Pharmazeut in P_2 (GPP2)	58
Formel 4: Gesamtkosten Mediziner P_1 (GMP1).....	59
Formel 5: Gesamtkosten Mediziner P_2 (GMP2)	59
Formel 6: Gesamtpersonalkosten Phase P_1 (GPKP1)	59
Formel 7: Gesamtpersonalkosten Phase P_2 (GPKP2)	60
Formel 8: Personalkosten pro visitierten Patient (PKVP).....	60
Formel 9: Berechnung der virtuellen und gesamten Medikationszeilen	65

14 Anhang

14.1 Studienprotokoll

**Gesundheit
Nordhessen**
Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

Prüfprotokoll

„Prospektive, kontrollierte Interventionsstudie über den Nutzen eines
klinischen Pharmazeuten auf einer deutschen Intensivstation“

1. Prüfer

- **Studienleiter**
Prof. Dr. med. Michael Tryba
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Klinikdirektor
Gesundheit Nordhessen Holding AG
Mönchebergstraße 41-43
34125 Kassel
Telefon: 0561 980-3001
E-mail: michael.tryba@klinikum-kassel.de
- **Projektleiter**
Michael Höckel
Leiter Zentralbereich Apotheke
Gesundheit Nordhessen Holding AG
Mönchebergstraße 41-43
34125 Kassel
Telefon: 0561 980-2900
E-mail: michael.hoeckel@gesundheit-nordhessen.de
- **Projektmanager**
Dr. rer. nat. Damaris Nehrdich
Fachapothekerin für klinische Pharmazie
Apotheke
Gesundheit Nordhessen Holding AG
Mönchebergstraße 41-43
34125 Kassel
Telefon: 0561 980-19758
E-mail: damaris.nehrdich@gesundheit-nordhessen.de

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

- **Kooperationspartner**
Nora Kessemeier
Doktorandin
Arbeitsgruppe Prof. Culmsee
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmazie
Universität Marburg
E-Mail: nora.kessemeier@gmail.com

Dipl.-Math. Jörg Reitze
MoReData GmbH
Kerkrader Straße 11
35394 Gießen
Telefon: 0641/94 33 222
E-Mail: joerg.reitze@moredata.de

2. Hintergrund

Es existiert ein umfangreiches internationales Literaturangebot über den positiven Nutzen eines klinischen Pharmazeuten auf Intensivstationen hinsichtlich Reduktion von Medikationsfehlern, vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignissen, Kosten sowie positiver Beeinflussung klinischer Outcomes wie Liegedauer und Mortalität (1–13). Diese internationalen Ergebnisse sind jedoch nicht 1:1 auf Deutschland übertragbar. Zum einen ist die Tätigkeit eines Stationsapothekers in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern wie Großbritannien oder den USA noch in den Anfängen hinsichtlich Verbreitung und Etablierung. Zum anderen unterscheidet sich die pharmazeutische Ausbildung in Deutschland von anderen Ländern. Für die Tätigkeit eines Stationsapothekers ist keine spezifische Qualifikation nötig. Auch Kosten sind länderspezifisch und daher nicht übertragbar. Für Deutschland existieren keine Daten die untersuchen, wie häufig Medikationsfehler auf Intensivstationen auftreten. Auch Belege über pharmazeutische Interventionen und deren medizinischer Akzeptanz auf Intensivstationen sind spärlich (14,15) und nicht ausreichend. Pharmakoökonomische Ergebnisse zum Nutzen klinischer Pharmazeuten in der Intensivmedizin liegen für Deutschland nicht vor. Es besteht somit ein dringender Bedarf an qualitativ hochwertigen Untersuchungen zur Effektivität und Effizienz einer festen Einbindung von Krankenhausapothekern in die Intensivmedizin im deutschsprachigen Gesundheitssystem. Daher wird am Klinikum Kassel eine prospektive, kontrollierte Interventionsstudie entwickelt, durchgeführt und ausgewertet, die den Nutzen eines klinischen Pharmazeuten auf einer Intensivstation untersucht.

3. Hypothese

Primäre Hypothese

Die pharmazeutische Betreuung im Rahmen einer Kurvenvisite senkt signifikant die Anzahl an Medikationsfehlern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Sekundäre Hypothesen

Die pharmazeutische Betreuung im Rahmen einer Kurvenvisite senkt signifikant die Anzahl vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse (NCC-MERP Schweregrade E,F,G,H,I), die Arzneimittelkosten, erhöht signifikant die Anzahl antibiotikafreier Tage und minimiert signifikant die Liegedauer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

- 2 -

Version 1
20.07.2015

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

4. Zielgrößen

• Primärer Endpunkt

Anzahl an Medikationsfehlern/Medikationsoptimierungen

Ein Medikationsfehler wird definiert als ein „Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte“ (16).

Ein vom klinischen Pharmazeuten erkanntes arzneimittelbezogenes Problem (siehe Punkt 10) wird erst dann als Medikationsfehler gewertet, wenn der zuständige Arzt dieses bejaht.

Eine Medikationsoptimierung beinhaltet das Erkennen und Beseitigen klinisch relevanter, nicht vermeidbarer Nebenwirkungen und die Berücksichtigung spezieller pharmakokinetischer Aspekte von Intensivpatienten auf die Arzneimittelwirkung. Beispielsweise zeigen Intensivpatienten durch pathophysiologische Veränderungen und hohe Flüssigkeitssubstitution im akuten Krankheitsverlauf oftmals ein erhöhtes Verteilungsvolumen. Dieser Anstieg führt bei bestimmten Medikamenten zu einer Abnahme der Wirkstoffkonzentration in allen Kompartimenten, sodass Dosissteigerungen nötig sind um eine optimale Wirkung zu erzielen. Diese Punkte sind keine Medikationsfehler sondern optimieren die Arzneimitteltherapie.

• Sekundäre Endpunkte

- Anzahl an Medikationsfehlern, die einen Schaden am Patienten verursacht haben (vermeidbare unerwünschte Arzneimittelereignisse, NCC-MERP Schweregrade E,F,G,H,I)
- Arzneimittelkosten (Gesamt und ohne NUBs/ZEs) und Personalkosten
- Anzahl antibiotikafreier Tage
- Liegedauer

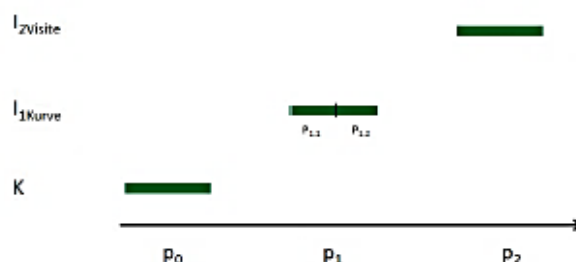
• Deskriptive Auswertung

Qualitative Auswertung der Medikationsfehler/optimierungen hinsichtlich

- Interventionsgrund
- Ausgang (Akzeptanz)
- Maßnahmen

5. Untersuchungsdesign

- Prospektives, kontrolliertes Interventionsstudiendesign



Gesundheit Nordhessen

Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv Prüfprotokoll

P₀ - Kontrollphase

Ein klinischer Pharmazeut überprüft Medikationsverordnungen aller Patienten nach Verlassen des Krankenhauses (Schließung der Akte), die ab dem 01.03.2015 während des stationären Aufenthaltes mindestens 24h auf der Intensivstation C61 lagen, und notiert arzneimittelbezogene Probleme; bespricht diese mit dem Leiter der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Prof. Tryba. Zusätzlich wird zur Erhöhung der Objektivität ein externer Mediziner für die Bewertung der arzneimittelbezogenen Probleme und zur Entwicklung von Standards einer optimalen Therapie zu Rate gezogen. Die sich daraus ergebenden optimalen Therapiestrategien werden in einer Tabelle wirkstoffbezogen vom Pharmazeuten festgehalten. Die erarbeiteten Standards bilden in den Interventionsphasen (P₁ und P₂) eine Grundlage für die pharmazeutischen Visitenempfehlungen. Bei Übereinstimmung werden die arzneimittelbezogenen Probleme als Medikationsfehler bzw. Medikationsoptimierung gewertet. Die Patientendaten werden erst nach Schließung der Akte und nicht während des Klinikaufenthaltes überprüft um zu vermeiden, dass Ärzte während der Kontrollphase aus der Besprechung der arzneimittelbezogenen Probleme schon Wissen erwerben. Die arzneimittelbezogenen Probleme in der Kontrollgruppe nicht mit einem Arzt zu besprechen, wäre ethisch nicht vertretbar.

P₁ – Interventionsphase (Kurvvisite)

Nach vier Monaten beginnt die Interventionsphase P₁. In dieser überprüfen zwei klinische Pharmazeuten täglich (Montag-Freitag) die Medikation der Patienten, die länger als 24h auf der Intensivstation C61 verweilen. Arzneimittelbezogene Probleme werden auf dem Dokumentationsbogen Pharmazeutische Visite (Anhang) schriftlich dokumentiert und diese mit dem zuständigen Oberarzt besprochen. Sollte der Oberarzt gerade nicht verfügbar sein, legt der klinische Pharmazeut den Visitenbogen auf den Schreibtisch des Oberarztes. Dieser notiert den Arztvermerk und legt den Bogen in ein dafür vorgesehenes Fach. Bei Übereinstimmung wird das arzneimittelbezogene Problem als Medikationsfehler/Medikationsoptimierung gewertet. In der ärztlichen Übergabe am Mittag bespricht der Oberarzt die Medikationsfehler/Medikationsoptimierungen mit weiteren ärztlichen Kollegen, sodass der Lerneffekt weitreichender ist. Dafür hält der Pharmazeut täglich (Montag-Freitag) die aufgetretenen Medikationsfehler/Medikationsoptimierungen wirkstoffbezogen schriftlich in Form einer e-mail an den Oberarzt fest. Diese mail dient dem Oberarzt als Besprechungsgrundlage für die ärztliche Übergabe. Die mail wird vom klinischen Pharmazeuten in einem Ordner auf Station abgeheftet und ist von jedem Arzt einsehbar. Die Phase P₁ wird in zwei Teile (P_{1.1} und P_{1.2}) unterteilt um die möglichen Lerneffekte der Ärzte zu detektieren.

P₂ – Interventionsphase (Visitenbegleitung)

Nach weiteren vier Monaten beginnt die Interventionsphase P₂. Der klinische Pharmazeut sichtet Medikationsanforderungen aller Patienten, die länger als 24h auf der Intensivstation C61 verweilen und notiert arzneimittelbezogene Probleme; gibt mündliche Empfehlungen an Ärzte während der Visite. Bei Übereinstimmung wird das arzneimittelbezogene Problem als Medikationsfehler/Medikationsoptimierung gewertet. Möglicherweise werden bei der direkten Visitenbegleitung zusätzliche Informationen zwischen Arzt, Pflege und Pharmazeut ausgetauscht, die aus der Patientenakte nicht direkt hervorgehen. Durch diese zusätzlichen Informationen kann der klinische Pharmazeut möglicherweise einen noch weitreichenderen Einfluss nehmen. Um dies zu überprüfen, wird die pharmazeutische Betreuung in eine Kurvvisite (P₁) und eine Visitenbegleitung (P₂) unterteilt.

- 4 -

Version 1
20.07.2015

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

6. Statistik

Fallzahlberechnung

Siehe Punkt 7. Anzahl der Patienten/Probanden

Testverfahren

zu auswertende Größe	Statistischer Test
Patientencharakteristika	
Alter (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Geschlecht (%)	Fisher's Exact Test
Anzahl Medikamente bei Aufnahme C61 (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Nierenersatzverfahren (%)	Fisher's Exact Test
Akute Nierenschädigung bei Aufnahme (%)	Fisher's Exact Test
neu diagnostizierte Niereninsuffizienz während Aufenthalt C61 (%)	Fisher's Exact Test
Leberinsuffizienz (%)	Fisher's Exact Test
SAPS II Score (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Anzahl Tage intubiert (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Anzahl Tage nicht spontan atmend (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Anzahl Tage Weaning (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Anzahl gemonitorter Tage pro Aufenthalt (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Liegedauer C61 (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Liegedauer Intensivstation (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Gesamtliegedauer (M/SD)	Mann-Whitney-U-Test
Endpunkte	
Primärer Endpunkt	
Reduktion an Medikationsfehlern / Medikationsoptimierungen P_0/P_1	Fisher's Exact Test
Sekundäre Endpunkte	
Reduktion an vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignissen	Fisher's Exact Test
Personalkosten	Mann-Whitney-U-Test
Arzneimittelkosten	Mann-Whitney-U-Test
Anzahl antibiotikafreier Tage	Mann-Whitney-U-Test
Liegedauer	Mann-Whitney-U-Test
weitere auszuwertende Größen	
Anzahl an Medikationsfehlern / Medikationsoptimierungen $P_{1,1}/P_{1,2}$	Fisher's Exact Test
Anzahl an Medikationsfehlern / Medikationsoptimierungen P_1/P_2	Fisher's Exact Test

Ein p-Wert $<0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen.

Biometrische Empfehlungen zur Fallzahlberechnung und Auswahl der Testverfahren
Dipl.-Math. Jörg Reitze MoReData GmbH

Statistische Auswertung

Nora Kessemeier, Dr. Damaris Nehrlich in Zusammenarbeit mit Dipl.-Math. Jörg Reitze

7. Anzahl der Patienten / Probanden

Versuchsplan

In dieser Studie soll untersucht werden, ob sich der Anteil von Medikationsfehlern an den Patiententagen zwischen der ersten Kontroll- (P0) und der Interventionsphase (P1) verändert.

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

Verfahren

Die Häufigkeiten des Auftretens, bzw. Nichtauftretens des Ereignisses „Medikationsfehler“, werden in zwei Zufallsstichproben vom Umfang n_1 bzw. n_2 in einer Vierfeldertafel zusammengestellt. Die Stichprobenumfänge werden in ein Verhältnis von $n_1 = n_2$ gesetzt (gleiche Anzahl von beobachteten Patiententagen). Mit dem exakten Test von Fisher wird überprüft, ob der Anteil der Medikationsfehler in der Interventionsphase eine signifikante Veränderung aufweist.

Hauptzielgrößen

Gibt es eine statistisch signifikante Veränderung zwischen den beiden Beobachtungsphasen bzgl. des Anteils der Medikationsfehler an den Patiententagen?

Randbedingungen

Die Parameter Alpha und Beta für die Fehlerwahrscheinlichkeiten des Fehlers erster und zweiter Art werden auf $\alpha = 0,05$ (Typ-I-Fehler), bzw. $\beta = 0,20$ (Power) festgelegt.

Eine Abnahme von 50% der Medikationsfehler zwischen den beiden Stichproben soll mit einer Power (1 - β) von 0.80 aufgedeckt werden. Für den Anteil an Medikationsfehlern aller untersuchten Medikationen wird in der ersten Beobachtungsphase ein Anteil an 0,02 (=2%) angelegt. Die absolute Abnahme wäre also von 2% auf 1%.

Zu testende Hypothesen

Es soll entschieden werden, ob zwischen der Wahrscheinlichkeit für einen Medikationsfehler p_1 (Interventionsphase P1) und p_0 (Kontrollphase P0) ein Unterschied besteht. Die entsprechenden Hypothesen lauten:

$H_0: p_1 \geq p_0$ (In der Interventionsphase ist der Anteil der Medikationsfehler mindestens genauso hohe Sterberate wie in der Kontrollgruppe)

$H_1: p_1 < p_0$ (In der Interventionsphase ist der Anteil der Medikationsfehler geringer als in der Kontrollgruppe)

Fallzahlabeschätzung

Zur Abschätzung des Stichprobenumfangs für die Anwendung des exakten Tests von Fisher wird zunächst der Gruppenumfang für den approximativen Chi-Quadrat-Test mit der Stetigkeitskorrektur nach Schouten berechnet [17]. Dies liefert einen Teilstichprobenumfang je Gruppe von $n_1 = n_2 = 1826$ (n = Anzahl angeschauter Medikationen). Auf der Grundlage dieses Teilstichprobenumfangs ergibt sich der nach der Approximationsformel von Casagrand, Pike und Smith [18] korrigierte Teilstichprobenumfang von $n_1 = n_2 = 2021$.

In jeder der drei Phasen müssen somit mindestens 2021 verordnete Medikationen angeschaut werden, um eine angenommene Fehlerrate von 2% in der Kontrollphase auf 1% zu senken (Erfahrungswerte auf einer Intensivstation im Klinikum Kassel, auf der bereits pharmazeutische Kurvenvisiten durchgeführt werden).

8. Zeitraum der Studie

Datenerhebung: März 2016 – Februar 2017 ($P_0 = P_1 = P_2 = 4$ Monate)

Auswertung: März 2017 – März 2018

- 6 -

Version 1
20.07.2015

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

Die C61 verfügt über 12 Betten. Um 2.021 Medikationen in 17 Wochen (vier Monaten) anzusehen, wären dies bei steter Vollbelegung knapp 10 angesehene Medikationen pro Woche und Patient. Rechnet man mögliche nicht belegte Betten, Kranken- und Fehlzeiten der Pharmazeuten und Dopplungen der Medikationen hinzu, so sollte diese Zahl über die Dauer von 12 Monaten im Schnitt sicher erreicht werden.

9. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Alle Patienten jeden Alters (18 Jahre und aufwärts) der Intensivstation C61, die mindestens 24h auf der Station verweilen.

Bei kurzfristiger Verlegung auf eine andere Intensivstation (max. 3 Tage) wird der Patient pharmazeutisch nicht betreut, zählt aber weiterhin zur Studienpopulation.

Ausschlusskriterien

Liegedauer < 24h

10. Erfassung der Zielgrößen

Anzahl an Medikationsfehlern/Medikationsoptimierungen

Klinischer Pharmazeut überprüft die Medikation hinsichtlich folgender Gesichtspunkte:

Indikation

- Ist eine (klare) Indikation (noch) gegeben?
- Am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation?
- Am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation?

fehlende Medikamente

- Ist eine (klare) Indikation gegeben, aber kein Medikament angesetzt?

Arzneimittelkosten

- Am besten geeignetes Arzneimittel bezüglich Kosten?

Dosierung

- Ist die Einzel- und/oder Gesamtdosis und/oder Kumulativdosis nicht überschritten unter Berücksichtigung besonderer pharmakokinetischer Aspekte von Intensivpatienten?
- Sind Dosis und Dosierintervall entsprechend den kinetischen Parametern optimal gewählt?
- Ist der Dosierzeitpunkt in Hinblick auf Resorption, Wirkung, Nebenwirkungen optimal gewählt?
- Ist die Dosis an Leberfunktion, Nierenfunktion, Gewicht angepasst?
- Wurde ein Therapeutisches Drug Monitoring durchgeführt?

Nebenwirkungen

- Traten klinisch relevante vermeidbare Nebenwirkungen auf?

Kontraindikationen

- Traten absolute (auch für die intensivmedizinische Überwachung geltende) Kontraindikationen auf?

- 7 -

Version 1
20.07.2015

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

Interaktionen

- Trat eine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen zwei oder mehreren Arzneimitteln auf?

Arzneimittelallergie

- Wurde eine anamnestisch bekannte relevante Arzneimittelallergie nicht beachtet?

doppelter Verordnungen

- Kam es zu einer Doppelverordnung von Medikamenten?

Dokumentationsfehler

- War die Dokumentation in der Kurve unvollständig/fehlerhaft?

Als Informationsquellen dienen Patientenakte, Patientenstammblatt, ärztliche Patientenübersicht, und Labordaten.

Bei Übereinstimmung zwischen Arzt und Pharmazeut wird das arzneimittelbezogene Problem als Medikationsfehler bzw. Medikationsoptimierung gewertet und im Dokumentationsbogen C (Anhang) sowie in der Online-Datenbank DokuPIK mittels Patienten-ID dokumentiert (Anhang). DokuPIK steht für „Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus“ und ist eine Online-Datenbank des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA).

Anzahl vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse

Die erfassten Medikationsfehler werden anhand ihres verursachten Schadens bewertet:

- Umstände oder Ereignisse die zu Fehlern führen können.
- Ein Fehler ist aufgetreten, hat jedoch den Patienten nicht erreicht.
- Es ist ein Fehler aufgetreten, der den Patienten zwar erreicht, diesem jedoch keinen Schaden zugefügt hat.
- Es ist ein Fehler aufgetreten, durch den der Patient verstärkt überwacht werden muss, ohne Schädigung des Patienten.
- Es ist ein Fehler aufgetreten, der zu einer vorübergehenden Schädigung des Patienten beigetragen haben kann und der ein akutes Eingreifen erfordert.
- Es ist ein Fehler aufgetreten, der zu einer vorübergehenden Schädigung des Patienten beigetragen haben kann und der einen Krankenhausaufenthalt oder dessen Verlängerung erfordert.
- Fehler mit dauerhafter Schädigung des Patienten.
- Fehler mit lebensbedrohlichem Ausgang (Organversagen o.ä.).
- Fehler mit tödlichem Ausgang.

Medikationsfehler der Kategorie E) bis I) werden laut NCC-MERP als vermeidbare unerwünschte Arzneimittelereignisse definiert. Prof. Tryba und ein klinischer Pharmazeut bewerten die erfassten Medikationsfehler in der Phase P₀ nach deren Schaden. In den Phasen P₁ und P₂ erfolgt die Bewertung durch zwei klinische Pharmazeuten und einen Oberarzt. Ein klinischer Pharmazeut dokumentiert die Kategorie in DokuPIK.

Gesundheit Nordhessen

Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

Anzahl antibiotikafreier Tage

P_0

Ein klinischer Pharmazeut dokumentiert die Anzahl antibiotikafreier Tage und die Gesamtliegezeit auf der C61 (siehe Datenerhebungsbogen A, Anhang) der eingeschlossenen Patienten nach deren Krankenhausentlassung.

P_1 und P_2

Ein klinischer Pharmazeut dokumentiert die Anzahl antibiotikafreier Tage und die Gesamtliegezeit auf der C61 (siehe Datenerhebungsbogen A, Anhang) der eingeschlossenen Patienten nach deren Krankenhausentlassung.

Liegedauer

Die Liegedauer ist stark vom Bettendruck abhängig. Um diesen rauszumitteln, wird täglich (Montag-Freitag) am Morgen vom zuständigen Anästhesieoberarzt der C61 schriftlich auf der Patientenliste

(Nüchternplan) dokumentiert, ob jeder einzelne Patient der C61 verlegbar wäre. Diese fiktive Liegedauer ist unabhängig vom Bettendruck und somit deutlich objektiver in der Interpretation. Der Oberarzt legt den Nüchternplan in das Apothekenfach. Der klinische Pharmazeut nimmt diesen mit in die Apotheke und überträgt die Angaben auf den Dokumentationsbogen „fiktive Liegedauer“ (Anhang). Der Nüchternplan wird anschließend vernichtet.

Kosten

- Gegenüberstellung von Personalkosten und Arzneimittelkosten (gesamt und ohne NUBs/ZEs)

Personalkosten	Arzneimittelkosten
<p>Wie lange wurde der Pharmazeut/Arzt durch die Interventionen zeitlich gebunden x Pharmazeuten- bzw. Arztgehalt</p> <p><i>Pharmazeut</i></p> <p>Dokumentation der:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauer Kurvenvisite Pharmazeut (Datenerhebungsbogen B P_1) - Dauer Besprechung Pharmazeut – Arzt (Datenerhebungsbogen B P_1) - Dauer Vorbereitung Visite (Datenerhebungsbogen B P_2) - Dauer Visite (Datenerhebungsbogen B P_2) <p><i>Arzt</i></p> <p>Dokumentation der:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauer Besprechung Pharmazeut – Arzt (Datenerhebungsbogen B P_1) 	<p><i>Arzneimittelkosten</i> der Station in Interventionsphase P_1 und Kontrollphase P_0 vergleichen</p> <p>→ Lagerbestand erfassen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 1 Tag VOR Beginn der Kontrollphase 2. 1 Tag NACH Beendigung der Kontrollphase = VOR Interventionsphase P_1 3. 1 Tag NACH Beendigung der Interventionsphase P_1 <p>→ Arzneimittelverbrauch erfassen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 1 Tag nach Beendigung der Kontrollphase 2. 1 Tag nach Beendigung der Interventionsphase P_1 <p>→ Arzneimittelkosten anhand der tatsächlichen Verbräuche erfassen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ALLE Arzneimittelkosten 2. OHNE ZEs und NUBs

Deskriptive Auswertung

Studienpopulation

Folgende Patientencharakteristika in den Phasen P_0 - P_2 werden dokumentiert:

- Alter
- Geschlecht
- Anzahl Medikamente bei Aufnahme C61

- 9 -

Version 1
20.07.2015

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

- Niereninsuffizienz
 - Nierenersatzverfahren während Aufenthalt C61 ja/nein,
 - Akute Nierenschädigung (AKIN-Stadium 1-3) bei Aufnahme ja/nein
 - Akute Nierenschädigung (AKIN 1-3) für mind. 3 Tage während Aufenthalt C61 ja/nein
- Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 5 mg/dl ODER GPT > 100 U/l) während Aufenthalt C61 ja/nein
- SAPS II Score
- Beatmungstage
 - Intubiert
 - Nicht spontan atmend
 - Weaning
- Anzahl gemonitorter Tage pro Aufenthalt
- Liegedauer C61
- Liegedauer Intensivstation
- Gesamtliegedauer

Die Dokumentation der Patientencharakteristika erfolgt in den Gruppen P_0 - P_2 mit dem Datenerhebungsbogen A (Anhang). In der Gruppe P_0 wird der Datenerhebungsbogen A sofort vollständig ausgefüllt, in den Gruppen P_1 und P_2 kann das Ausfüllen von Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Beatmungstagen, Anzahl gemonitorter Tage, Gesamtliegedauer, Liegedauer C61, Liegedauer Intensivstation und Anzahl antibiotikafreier Tage auf der C61 erst nach Verlassen der Station C61 bzw. erst nach Schließung der Patientenakte erfolgen. Um die Patienten der Phase P_1 und P_2 bis zu ihrer Entlassung verfolgen zu können, werden Name und Geburtsdatum einer fortlaufenden Patienten-ID zugeordnet und in Tabelle „Studie ITS“ dokumentiert. Es wird täglich (Montag-Freitag) von einem klinischen Pharmazeuten überprüft, ob die Patienten entlassen wurden. Nach Entlassung der Patienten wird der Datenerhebungsbogen A vollständig vom klinischen Pharmazeut ausgefüllt und der Patientennamen in der Tabelle „Studie ITS“ gelöscht.

„Ablauf klinischer Pharmazeut“ (Anhang) stellt die Arbeitsabläufe der klinischen Pharmazeuten in den Interventionsphasen P_1 und P_2 übersichtlich dar.

Qualitative Auswertung der Medikationsfehler/optimierungen

In den Phasen P_0 - P_2 dokumentieren die klinischen Pharmazeuten den Grund für den Medikationsfehler bzw. die Medikationsoptimierung sowie die Akzeptanz der Ärzte (arzneimittelbezogenes Problem angenommen ja/nein) in DokuPIK. Die entstandenen Maßnahmen in den Phasen P_1 und P_2 werden ebenfalls in DokuPIK dokumentiert.

11. Auswertung der Zielgrößen

Risiko und Belastung für den Patienten

Der Patient erfährt durch die vorliegende Studie keine zusätzlichen Risiken und Belastungen. Es erfolgen keine zusätzlichen Blutentnahmen oder weiteren Maßnahmen.

Laut Apothekenbetriebsordnung ist die Krankenhausapotheke zur Beratung von Medikamenten verpflichtet. In dem vorliegenden Projekt wird diese Beratungstätigkeit nicht in den Räumen der Apotheke, sondern direkt auf Station durchgeführt. Im Klinikum Kassel erfolgt die pharmazeutische Beratung in Form von Kurvenvisiten und Visitenbegleitungen auf derzeit 27 von 44 Stationen. In der vorliegenden Studie wird diese Art der pharmazeutischen Beratung unter kontrollierten Bedingungen auf einer neu hinzugenommenen Station fortgeführt.

12. Bias

Ein klinischer Pharmazeut in der Interventionsphase (Dr. Nehrlich) ist nicht objektiv, da er die Studie entwickelt hat, in der Kontrollphase die Besprechung der Patientenfälle mit Prof. Tryba durchführt.

- 10 -

Version 1
20.07.2015

Ihm könnte daran gelegen sein, dass in den Interventionsphasen weniger Medikationsfehler/Optimierungen detektiert werden, sodass er relevante Fehler/Optimierungen nicht erfasst. Um diesen Bias zu unterbinden, erfolgt die pharmazeutische Kurvenvisite in Phase P₁ durch zwei klinische Pharmazeuten. Unterschiedlich detektierte pharmazeutische Auffälligkeiten werden summiert.

13. Besondere Risiken

Für die teilnehmenden Patienten als auch für Ärzte, Pfleger und Pharmazeuten ergeben sich keine zusätzlichen Risiken.

Auf einer Vielzahl von Stationen im Klinikum Kassel erfolgt momentan keine direkte pharmazeutische Betreuung. Ärzte und Pflegekräfte haben die Möglichkeit bei Arzneimittelfragen die Krankenhausapotheke telefonisch zu kontaktieren oder im Rahmen eines pharmazeutischen Konsils die Fragestellung schriftlich zu fixieren. Diese Möglichkeiten bestehen auch in der Kontrollphase P₀, sodass sich dadurch keine Nachteile für die Patienten der Kontrollgruppe ergeben. Patienten, Ärzte und Pflegekräfte in den Interventionsphasen P₁ und P₂ profitieren von der fachlichen Expertise des klinischen Pharmazeuten, der ihnen für alle arzneimittelrelevanten Fragen auf Station zur Verfügung steht. Sollte der Pharmazeut eine Empfehlung aussprechen, die der Arzt hinsichtlich Nutzen-Risiko-Abwägung nicht umsetzen möchte oder als nicht relevant ansieht, so wird das arzneimittelbezogene Problem nicht als Fehler oder Optimierung gewertet und mit Begründung als nicht umgesetzt dokumentiert. Da die pharmazeutische Intervention die Verordnung des Arztes fokussiert, beinhaltet dieser Ethikantrag keine Patienteneinwilligung.

14. Versicherung

Das vorliegende Studienvorhaben ist durch den Haftpflichtversicherer der Klinikum Kassel GmbH gedeckt (siehe Anhang).

15. Datenschutz

Die Patientendaten der Kontrollphase P₀ werden nach stationärer Entlassung der Patienten mit dem Dokumentationsbogen A anonymisiert erfasst und weiter ausgewertet. Der Patientennamen und das Geburtsdatum der Patienten in den Interventionsphasen P₁ und P₂ werden wie unter Punkt 10. beschrieben zunächst in einer Tabelle erfasst und einer fortlaufenden Nummer (Patienten-ID) zugeordnet. Diese Tabelle wird auf dem Apothekenlaufwerk F im Klinikum Kassel unter dem Ordner Studie ITS gespeichert. Alle Laufwerke des Klinikum Kassel sind geschützt. Der Ordner Studie ITS wird zusätzlich mit einem Passwort verschlüsselt, das der Studienleiter Prof. Tryba, der Projektleiter Herr Höckel sowie die Projektmanagerin Dr. Damaris Nehrlich kennen. Nach der stationären Entlassung der Patienten werden Name und Geburtsdatum sofort aus der Tabelle gelöscht und somit alle Patientendaten des Datenerhebungsbogen A, C sowie der „fiktiven Liegedauer“ anonymisiert. Der Dokumentationsbogen „Pharmazeutische Visite“ (Anhang), der die Namen der Patienten beinhaltet, wird nach Übertragung der Daten in DokuPik zu Dokumentationszwecken aufbewahrt. Erhobene personenbezogene Daten werden nach Ablauf von 15 Jahren ab dem Ende der klinischen Studie gelöscht. Nicht mehr benötigte Daten (Nüchternplan) werden unverzüglich vernichtet. Alle erhobenen Daten der Studie werden nicht an andere Kliniken oder Institutionen weitergegeben.

Gesundheit
Nordhessen
Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

Version 1
20.07.2015

- 12 -

Abb. 56: Studienprotokoll Version 1 Seite 12

Gesundheit Nordhessen

Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

1. Jiang S-P, Zhu Z-Y, Ma K-F, Zheng X, Lu X-Y. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis.* 12. September 2013;45(12):891–9.
2. Aljbouni TM, Alkhawaldeh MS, Abu-Rumman A eddeen K, Hasan TA, Khattar HM, Abu-Oliem AS. Impact of clinical pharmacist on cost of drug therapy in the ICU. *Saudi Pharm J.* Oktober 2013;21(4):371–4.
3. Jiang S-P, Zheng X, Li X, Lu X-Y. Effectiveness of pharmaceutical care in an intensive care unit from China. A pre- and post-intervention study. *Saudi Med J.* Juli 2012;33(7):756–62.
4. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont A-C, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, u. a. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(5):R174.
5. Weant KA, Armitstead JA, Ladha AM, Sasaki-Adams D, Hadar EJ, Ewend MG. Cost effectiveness of a clinical pharmacist on a neurosurgical team. *Neurosurgery.* November 2009;65(5):946–50; discussion 950–1.
6. Saokaew S, Maphanta S, Thangsomboon P. Impact of pharmacist's interventions on cost of drug therapy in intensive care unit. *Pharm Pract.* 2009;7(2):81–7.
7. MacLaren R, Bond CA. Effects of Pharmacist Participation in Intensive Care Units on Clinical and Economic Outcomes of Critically Ill Patients with Thromboembolic or Infarction-Related Events. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1. Juli 2009;29(7):761–8.
8. MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med.* Dezember 2008;36(12):3184–9.
9. Moffett BS, Mott AR, Nelson DP, Gurwitsch KD. Medication Dosing and Renal Insufficiency in a Pediatric Cardiac Intensive Care Unit: Impact of Pharmacist Consultation. *Pediatr Cardiol.* 14. Dezember 2007;29(4):744–8.
10. Ng TM, Bell AM, Hong C, Hara JM, Touchette DR, Danskey KN, u. a. Pharmacist Monitoring of QTc Interval–Prolonging Medications in Critically Ill Medical Patients: A Pilot Study. *Ann Pharmacother.* 1. April 2008;42(4):475–82.
11. Kopp BJ, Mrsan M, Erstad BL, Duby JJ. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. *Am J Health Syst Pharm.* 12. Januar 2007;64(23):2483–7.
12. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JJ, u. a. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 21. Juli 1999;282(3):267–70.

- 13 -

Version 1
20.07.2015

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie Nutzen klinischer Pharmazeut auf Intensiv
Prüfprotokoll

13. Montazeri M, Cook DJ. Impact of a clinical pharmacist in a multidisciplinary intensive care unit. Crit Care Med. Juni 1994;22(6):1044–8.
14. Langebrake C, Hilgarth H. Clinical pharmacists' interventions in a German university hospital. Pharm World Sci PWS. April 2010;32(2):194–9.
15. Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Stremmel W, u. a. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. Intensive Care Med. April 2010;36(4):665–72.
16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft A. Arzneimitteltherapiesicherheit. Arzneiverordnung in der Praxis. Juli 2015;Jahrgang 42(3):93–138.
17. Campbell, M.J.; Julius, S.A.; Altman, D.G (1995) Estimating Sample Sizes for Binary, Ordered Categorical, and Continuous Outcomes in Two Group Comparisons. Brit. Medical Journal, 311, 1145-1148.
18. Casagrande, J.T., Pike, M.C., Smith, P.G.(1978b) An improves Approximate Formula for Calculating Sample Sizes for Comparing Two Binominal Distributuions. Biometrics, 34, 483-486.

14.2 Ethikvotum

25. Jan. 2016 14:19

Landesärztekammer Hessen

Nr. 8850 S. 1

Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Hessen

Landesärztekammer Hessen · Im Vogelsgesang 3 · 60488 Frankfurt am Main

PERSÖNLICH

Professor Dr. med. Michael Tryba
Gesundheit Nordhessen Holding AG
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und
Schmerztherapie
Mönchebergstr. 41-43
34125 Kassel-Fasanenhof

Im Vogelsgesang 3 60488 Frankfurt am Main
Postfach 90 06 69 60446 Frankfurt am Main
Telefon (069) 97672-317
Telefax (069) 97672-377
E-Mail: ethikkommission@laekh.de
Internet: www.laekh.de

Vorab per Telefax: 0561 / 980 69 62

-	Ihr Zeichen	(bitte immer angeben) Unser Zeichen III/1/scd/sts FF 132/2015	Datum 25.01.2016
---	-------------	---	---------------------

**Prospektiv, kontrollierte Interventionsstudie über den Nutzen eines klinischen
Pharmazeuten auf einer deutschen Intensivstation**

- **Prüfprotokoll, Version 2 vom 08.12.2015**
- **Ergänzungen zum Prüfprotokoll, Version 1 vom 20.07.2015**
- **Datenerhebungsbögen**
Ablauf der Tätigkeiten klinischer Pharmazeut Phase P1 und P2
Internetseite zur Eingabe der Intervention vom 14.10.2015
Haftpflichtübernahme der Klinikum Kassel GmbH vom 15.10.2015
Ihr Schreiben vom 18.10.2015, hier eingegangen am 26.10.2015
Ihr Schreiben vom 02.11.2015, hier eingegangen am 04.11.2015
Ihr Schreiben vom 10.12.2015, hier eingegangen am 14.12.2015

Sehr geehrter Herr Professor Tryba,

wir bestätigen den Eingang der o. a. Unterlagen. Damit sind die Forderungen der Ethik-Kommission aus dem Schreiben vom 01.12.2015 umgesetzt worden.

Gegen die Durchführung der Studie

*Prospektiv, kontrollierte Interventionsstudie über den Nutzen eines klinischen
Pharmazeuten auf einer deutschen Intensivstation*

bestehen nunmehr keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

25. Jan. 2016 14:19

Landesaerztekammer Hessen

Nr. 8850 S. 2

- 2 -

Die Ethik-Kommission bittet um zeitnahe Unterrichtung über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten. Dies gilt auch, wenn die Studie aus unvorhergesehenen Gründen abgebrochen wird.

Es wird weiterhin darauf hingewiesen, dass Änderungen oder Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und ggf. eine erneute Beratung erforderlich wird. Wir bitten, die einzureichenden Änderungen und/oder Erweiterungen der Studienunterlagen deutlich zu kennzeichnen.

Die Ethik-Kommission bittet außerdem nach Abschluss des Forschungsvorhabens um einen Bericht mit der Mitteilung der bei der Studie gewonnenen Ergebnisse.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichen Grüßen
i. A.



Prof. Dr. med. S. Harder
Vorsitzender der Ethik-Kommission

25. Jan. 2016 14:19

Landesärztekammer Hessen


Nr. 8850 S. 3

Anlage zum Votum der Studie**Gesundheit Nordhessen Holding AG / Prof. Dr. med. Michael Tryba**

Prospektiv, kontrollierte Interventionsstudie über den Nutzen eines klinischen
Pharmazeuten auf einer deutschen Intensivstation

FF 132/2015


Mitglieder der Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Hessen, die in der Sitzung
am 17. November 2015 ein Votum zu der oben bezeichneten Studie abgegeben haben.




Prof. Dr. med. Sebastian Harder
Klinischer Pharmakologe




Prof. Dr. med. Hansjürgen Bratzke
Rechtsmediziner




PD Dr. med. Horst Baas
Neurologe



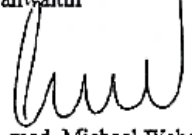
PD Dr. med. Jochen Graff
Klinischer Pharmakologe



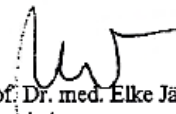
Dr. iur. Annkatrin Helberg-Lubinski
Rechtsanwältin



Prof. Dr. med. Hannsjörg Seyberth
Kinder- und Jugendmediziner



PD Dr. med. Michael Weber
Kardiologe



Prof. Dr. med. Elke Jäger
Internistin

14.3 Abweichungen vom ursprünglichen Studienprotokoll

Gesundheit
Nordhessen
 Holding AG

Studie ITS
 Studiennummer: 7111

Kommentierte Änderungen/Ergänzungen des Studienprotokolls

	vorher (Version2)	nachher (Version3)	Änderung/Ergänzung	Kommentar
Änderungen				
Punkt 1 Prüfer	Projektmanager Dr. rer. nat. Damaris Nehrdich	Projektmanager Dr. rer. nat. Damaris Meyn	Namensänderung	
Punkt 4 Zielgrößen	Anzahl an Medikationsfehlern/optimierungen	Anzahl an Medikationsfehlern	Medikationsoptimierungen werden zu den Medikationsfehlern gezählt	Eine Vielzahl an Studien verweist mittlerweile auf die speziellen pharmakokinetischen Aspekte von Intensivpatienten und der damit empfohlenen Dosisanpassung relevanter Medikamente, sodass die fehlende Berücksichtigung dieser besonderen Umstände bei der Dosierung als Fehler und nicht als Optimierung gezählt wird. Auch das fehlende Erkennen des Arztes einer zwar nicht vermeidbaren, aber klinisch relevanten Nebenwirkung (z.B. Bradykardie unter Clonidingabe) wird als Fehler angesehen.
Punkt 5 Untersuchungsdesign	Die Auswertung der Daten von P ₀ erfolgt nach Schließung der Patientenakte, jedoch während P ₀ noch läuft	Die Auswertung der Daten von P ₀ erfolgt erst nach komplettem Abschluss von P ₀	Änderung des Zeitpunktes der Datenauswertung von P ₀	Die Auswertung der arzneimittelbezogenen Probleme in der Kontrollphase P ₀ erfolgt durch den Pharmazeuten und Prof. Tryba. Da Prof. Tryba regelmäßig auf der C61 visitiert, käme er in einen ethischen Konflikt, wenn er beobachtete Medikationsfehler nicht kommunizieren würde. Um diesen ethischen Konflikt zu vermeiden, werden die gesamten Daten aus P ₀ erst nach Abschluss der Kontrollphase ausgewertet.
Punkt 5 Untersuchungsdesign, Interventionsphase P2	Ein klinischer Pharmazeut sichtet Medikationsanforderungen der Patienten und leitet diese mündlich an die Ärzte während der Visite weiter	Zwei klinische Pharmazeuten sichten Medikationsanforderungen der Patienten. Ein Pharmazeut leitet diese mündlich an die Ärzte während der Visite weiter.	Änderung der Anzahl an Pharmazeuten, die die Medikationsanforderungen in P ₂ überprüfen	Aus dem gleichen Grund wie in P ₁ (siehe Punkt 12 Studienprotokoll) muss die Durchsicht der Medikationsanforderungen auch in P ₂ durch 2 Pharmazeuten erfolgen.

Abb. 62: Amendement 1 - Teil 1-

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie ITS
Studiennummer: 7111

Punkt 5 Untersuchungsdesign	Die beobachteten Medikationsfehler werden in P ₁ in Form einer email zusammengefasst und an die ärztlichen Kollegen während der Übergabe mündlich weitergeleitet sowie auf Station abgeheftet .	Die beobachteten Medikationsfehler werden in P ₁ in Form einer email zusammengefasst und an die ärztlichen Kollegen während der Übergabe mündlich weitergeleitet sowie an alle ärztlichen Kollegen per email versandt.	Änderung der Kommunikation der Medikationsfehler in P ₁	Es ist wahrscheinlicher, dass die Ärzte eine email lesen, als Informationen, die in einem Ordner auf Station abgeheftet wurden.
Punkt 5 Untersuchungsdesign, Interventionsphase P2	Die beobachteten Medikationsfehler werden in P ₂ nur zwischen Pharmazeut und den an der Visite teilnehmenden Ärzten kommuniziert.	Die beobachteten Medikationsfehler werden nach der Visite wie in P ₁ in Form einer email zusammengefasst und an die ärztlichen Kollegen während der Übergabe mündlich weitergeleitet sowie an alle ärztlichen Kollegen per email versandt.	Änderung der Kommunikation der Medikationsfehler in P ₂	Um gleiche Voraussetzungen für die Kommunikation der Medikationsfehler in P ₁ und P ₂ zu schaffen.
Punkt 10. Erfassung der Zielgrößen, Liegedauer	Erfassung der Liegedauer in P ₁ und P ₂ von Montag bis Freitag	Erfassung der Liegedauer in P ₁ und P ₂ von Montag bis Sonntag	Änderung der Erfassung der Liegedauer	Liegedauer muss die gesamte Woche über erfasst werden
Punkt 10. Erfassung der Zielgrößen, Deskriptive Auswertung	Erfassung von: - Intubierten Beatmungstagen - Nicht spontan atmenden Beatmungstagen - Weaningtagen	Erfassung von: - Invasiv beatmeten Tagen	Änderung der Erfassung der Beatmungstage	Zur Vereinfachung der Datenerhebung
Ergänzungen				
Punkt 4, Zielgrößen, primärer Endpunkt		Die Medikationsfehler werden für die Fallzahlberechnung und die statistische Auswertung auf die verordneten Medikamente pro gemonitortem Tag bezogen (1 gemonitorter Tag geht wie eine Patientenkurve von 14 Uhr – 14 Uhr). Die verordneten Medikamente beinhalten alle Medikamente, außer Infusionen und pausierte Medikamente. Für die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, wird die Fehlerrate jedoch auch pro 1000 beobachteter Patiententage angegeben. Wird der gleiche Medikationsfehler an mehreren Tagen begangen, zählt er täglich neu.	Ergänzung der Bezugsgröße der Medikationsfehler	Zur lückenlosen Beschreibung der Datenerfassung und Auswertung

Abb. 63: Amendement 1 - Teil 2

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie ITS
Studiennummer: 7111

Punkt 5, Untersuchungsdesign	Daten werden in den Phasen P ₀ , P ₁ und P ₂ montags-freitags erhoben	Daten werden in den Phasen P ₀ , P ₁ und P ₂ montags-freitags, jedoch nicht an Feiertagen erhoben	Ergänzung der Definition des gemonitorten Zeitraumes	Feiertage werden aus dem gemonitorten Zeitraum ausgeschlossen, weil an diesen Tagen nicht immer eine lückenlose Personalabdeckung gewährleistet werden kann
Punkt 9. Ein- und Ausschlusskriterien, Ausschlusskriterien	Liegedauer < 24h	<ul style="list-style-type: none"> - Liegedauer < 24h - Wenn keine über 24h vollständig geführte Behandlungsdokumentation im gemonitorten Zeitraum (Mo-Fr, keine Feiertage) vorliegt - Wenn mehr als 5% der Behandlungsdokumentation fehlt 	Ergänzung der Ausschlusskriterien	zur lückenlosen Beschreibung der Datenerhebung
Punkt 10. Erfassung der Zielgrößen, Liegedauer		<p>In P₀ bewertet Prof. Tryba retrospektiv die fiktive Liegedauer anhand folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Invasiv beatmet - Katecholaminpflichtig - α_2-Agonisten i.V. <p>Überwachungspatienten werden von der Beurteilung der fiktiven Liegedauer ausgeschlossen.</p>	Ergänzung der Auswertung der fiktiven Liegedauer in P ₀	Zur lückenlosen Beschreibung der Datenerhebung
Punkt 10. Erfassung der Zielgrößen, Deskriptive Auswertung	Anzahl Medikamente bei Aufnahme C61	<p>Anzahl Medikamente bei Aufnahme C61:</p> <p>Alle Medikamente, die in Kurve aufgeführt sind außer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infusionen - Pausierte Medikamente 	Detaillierte Beschreibung der Erfassung der Medikamentenanzahl bei Aufnahme C61	Zur lückenlosen Beschreibung der Datenerhebung
Punkt 10. Erfassung der Zielgrößen, Deskriptive Auswertung	Akute Nierenschädigung (AKIN-Stadium 1-3)	<ul style="list-style-type: none"> - Basiskreatininwert für die Berechnung des AKIN-Stadiums ist der erste in Lauris erfasste Wert nach Aufnahme des Patienten in die Klinik. - Ist das Gewicht des Patienten unbekannt wird bei weiblichen Patienten ein Gewicht von 70kg, bei männlichen Patienten 80 kg als Berechnungsgrundlage gewählt. - Eine Furosemidgabe wird bei der Beurteilung des AKIN-Stadiums nicht berücksichtigt. - Sobald der Patient an ein Nierenersatzverfahren angeschlossen 	Detaillierte Beschreibung der Festlegung des AKIN-Stadiums	Zur lückenlosen Beschreibung der Datenerhebung

Abb. 64: Amendement 1 - Teil 3

Gesundheit
Nordhessen
Holding AG

Studie ITS
Studiennummer: 7111

		wurde, gilt dieser Tag als akute Nierenschädigung.		
--	--	---	--	--

Abb. 65: Amendement 1 - Teil 4

Kommentierte Änderungen/Ergänzungen des Studienprotokolls

	vorher (Version3)	nachher (Version4)	Änderung/Ergänzung	Kommentar
Änderungen				
Punkt 4 Zielgrößen und Punkt 10 Erfassung der Zielgrößen	Sekundärer Endpunkt: Anzahl vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse (NCC-MERP E,F,G,H,I)	Sekundärer Endpunkt: Anzahl juristisch potentiell relevanter Medikationsfehler	Änderung eines sekundären Endpunktes	Bei Intensivpatienten ist aufgrund der Multimorbidität, der Krankheitsschwere und der komplexen Therapie nicht immer eindeutig nachweisbar, ob ein Medikationsfehler einen Schaden am Patienten hervorgerufen hat oder nicht. Daher kann aus Sicht des Studienleiters die NCC-Merp-Kategorisierung für die Beurteilung des Schweregrades der Medikationsfehler bei Intensivpatienten nicht verwendet werden.
Punkt 4 Zielgrößen und Punkt 10 Erfassung der Zielgrößen	Sekundärer Endpunkt: Anzahl antibiotikafreier Tage	Sekundärer Endpunkt: Anzahl antiinfektivafreier Tage	Änderung eines sekundären Endpunktes	Es wurde der Vollständigkeit halber nicht nur die Gabe von Antibiotika, sondern auch die Gabe von Antimykotika und Virustatika erfasst
Punkt 5 Untersuchungsdesign	Tägliche Versendung der aufgetretenen Medikationsfehler als e-mail an die Ärzte	wöchentliche Versendung der aufgetretenen Medikationsfehler als e-mail an die Ärzte	Intervall der e-mail-Versendung der aufgetretenen Fehler an die Ärzte in P1 und P2 geändert	Eine tägliche e-mail-Versendung der aufgetretenen Fehler an die Ärzte führte zu Beginn der Phase P1 dazu, dass die e-mails nicht mehr gelesen wurden, sodass das Intervall auf 1x wöchentlich erhöht wurde.
Punkt 6 Statistik und Punkt 10 Erfassung der Zielgrößen	Beurteilung der Beatmung: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl Tage intubiert C61 Anzahl Tage nicht spontan atmend auf C61 Anzahl Tage Weaning C61 	Beurteilung der Beatmung: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl Tage beatmet C61 (invasiv und nicht-invasiv) Anzahl Tage invasiv beatmet C61 	Änderung der Erfassung des Beatmungszustandes des Patienten	Vereinfachung und genaue Zuordnung des Beatmungszustandes dadurch möglich
Punkt 10 Erfassung der Zielgrößen	Fiktive Liegedauer: Der zuständige Anästhesieoberarzt dokumentiert täglich (Montag-Sonntag), welche Patienten der C61 verlegbar wären	Fiktive Liegedauer: Der klinische Pharmazeut befragt täglich von Montag-Freitag am Morgen den zuständigen Anästhesieoberarzt der C61, welche Patienten der C61 verlegbar wären	Änderung der Erfassung der fiktiven Liegedauer	Der zuständige Anästhesieoberarzt konnte die Erfassung der fiktiven Liegedauer aus Zeitgründen nicht zusätzlich übernehmen. Besonders am We und der damit verbundenen wechselnden Stellenbesetzung war eine lückenlose Dokumentation nicht möglich.

Abb. 66: Amendement 2 - Teil 1

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie ITS
Studienzeichen: FF 132/2015

Punkt 10 Erfassung der Zielgrößen und Punkt 15 Datenschutz	In den Phasen P0-P2 dokumentieren die klinischen Pharmazeuten den Grund für den Medikationsfehler sowie die Akzeptanz der Ärzte in DokuPik.	In den Phasen P0-P2 dokumentieren die klinischen Pharmazeuten den Grund für den Medikationsfehler sowie die Akzeptanz der Ärzte angelehnt an DokuPik in SPSS.	Änderung der Eingabe von Grund und Akzeptanz der Medikationsfehler	Die DokuPik-Kriterien wurden zum einen um weitere Kriterien ergänzt und zum anderen ergab sich durch die direkte Eingabe in SPSS eine enorme Zeitersparnis.
Ergänzungen				
Punkt 9 Ein- und Ausschlusskriterien	Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> - Liegedauer < 24h - wenn keine über 24h vollständig geführte Behandlungsdokumentation im gemonitorten Zeitraum (Mo-Fr, keine Feiertage) vorliegt - wenn mehr als 5% der Behandlungsdokumentation fehlt 	Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> - Liegedauer < 24h - wenn keine über 24h vollständig geführte Behandlungsdokumentation im gemonitorten Zeitraum (Mo-Fr, keine Feiertage) vorliegt - wenn mehr als 5% der Behandlungsdokumentation fehlt - Überwachungspatienten - Palliativpatienten, deren Therapie eingestellt wurde 	Erweiterung der Ausschlusskriterien um <ul style="list-style-type: none"> - Überwachungspatienten - Palliativpatienten, deren Therapie eingestellt wurde 	Überwachungspatienten benötigen, sofern keine Komplikationen auftreten, keine Intensivmedizinische Behandlung und werden daher ausgeschlossen Bei Patienten, deren Therapie aufgrund der fortschreitenden Erkrankung eingestellt wurde, kann der Pharmazeut ab diesem Zeitpunkt keinen Einfluss mehr auf mögliche Medikationsfehler nehmen, da Empfehlungen nicht mehr umgesetzt werden. Daher werden diese Patienten ausgeschlossen.

Abb. 67: Amendement 2 - Teil 2

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie ITS
Studienzeichen: FF 132/2015

Kommentierte Änderungen/Ergänzungen des Studienprotokolls

	vorher (Version4)	nachher (Version5)	Änderung/Ergänzung	Kommentar
Änderungen				
Punkt 4 Zielgrößen und Punkt 10 Erfassung der Zielgrößen	Sekundärer Endpunkt: Anzahl juristisch potentiell relevanter Medikationsfehler	Sekundärer Endpunkt: Anzahl klinisch potentiell relevanter Medikationsfehler	Änderung eines sekundären Endpunktes	Für die Erfassung der juristischen Relevanz eines Medikationsfehlers müssen die hinzugezogenen Experten über juristische Erfahrung im Rahmen einer Gutachtertätigkeit verfügen. Dies traf auf die Mehrzahl der hinzugezogenen Experten jedoch nicht zu. Daher wurde der sekundäre Endpunkt der juristischen Relevanz auf die klinische Relevanz geändert, die an definierten Kriterien bewertet wurde.
Punkt 6 Statistik	Beschreibung der kontinuierlichen Variablen mittels Mittelwert und Standardabweichung	Beschreibung der kontinuierlichen Variablen mittels Median und 25;75 Quartile	Änderung der Lage- und Streuparameter kontinuierlicher Variablen	Da die kontinuierlichen Variablen durchweg alle nicht normalverteilt waren, mussten die Lage- und Streuparameter entsprechend angepasst werden.
Ergänzungen				
Punkt 4 Zielgrößen	Ein Medikationsfehler wird definiert als ein „Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte“	<ul style="list-style-type: none"> - Ein Medikationsfehler wird definiert als ein „Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte“ - Es werden nur ärztliche Verordnungsfehler, keine Zubereitungs- oder Applikationsfehler berücksichtigt. - Ein ärztlicher Verordnungsfehler tritt auf, wenn unbegründet von hausinternen Standards abgewichen wird und/oder folgende Fehlerkategorien der Onlinedatenbank Doku-Pik werden als Definition herangezogen: <ul style="list-style-type: none"> - (Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben - (Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet 	Genauere Beschreibung der Definition von Medikationsfehlern	um besser nachvollziehen zu können, anhand welcher Kriterien die Festlegung der Medikationsfehler erfolgte

Abb. 68: Amendement 3 - Teil 1

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie ITS
Studienzeichen: FF 132/2015

		<ul style="list-style-type: none"> - Arzneimittel-allergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt - Doppelverordnung - Übertragungsfehler - Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation - Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel bezüglich Kosten - Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation - Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft - (Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion) - (Fehlerhafte) Dosis - (Fehlerhaftes) Dosierintervall - Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet - Kontraindikationen - keine Pause von AM, die prä-OP pausiert werden müssen - Interaktion 		
--	--	---	--	--

Abb. 69: Amendment 3 - Teil 2

Gesundheit Nordhessen Holding AG

Studie ITS
Studienzeichen: FF 132/2015

Kommentierte Änderungen/Ergänzungen des Studienprotokolls

	vorher (Version5)		nachher (Version6)		Ergänzung	Kommentar
Ergänzungen						
Punkt 4 Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none">• Sekundäre Endpunkte<ul style="list-style-type: none">- Anzahl klinisch potentiell relevanter Medikationsfehler- Arzneimittelkosten (Gesamt und ohne NUBs/ZEs) und Personalkosten- Anzahl antiinfektivafreier Tage- Fiktive Liegedauer		<ul style="list-style-type: none">• Sekundäre Endpunkte<ul style="list-style-type: none">- Anzahl klinisch potentiell relevanter Medikationsfehler- Arzneimittelkosten (Gesamt und ohne NUBs/ZEs) und Personalkosten- Anzahl antiinfektivafreier Tage (pro Studienphase /pro Patient)- Fiktive Liegedauer		Genauere Beschreibung der Entwicklung des antiinfektivafreien Zeitraums durch Unterscheidung pro Studienphase/pro Patient	Es kann sowohl die Veränderung für den einzelnen Patienten als auch die Veränderung in den einzelnen Studienphasen erhoben und bewertet werden.
Punkt 6 Statistik	Anzahl antiinfektivafreier Tage pro Patient (Median/25;75 Quartile)	Mann-Whitney-U-Test	Anzahl antiinfektivafreier Tage pro Patient (Median/25;75 Quartile)	Mann-Whitney-U-Test	Genauere Beschreibung der Entwicklung des antiinfektivafreien Zeitraums durch Unterscheidung pro Studienphase/pro Patient	Es kann sowohl die Veränderung für den einzelnen Patienten als auch die Veränderung in den einzelnen Studienphasen erhoben und bewertet werden.
			Anzahl antiinfektivafreier Tage pro Studienphase (%)	Fisher's Exact Test		

Abb. 70: Amendement 4

15 Veröffentlichungen

Zeitschriftenartikel

Kessemeier, N., Meyn, D., Hoeckel, M., Reitze, J., Culmsee, C., Tryba, M., A new approach on assessing clinical pharmacists' impact on prescribing errors in a surgical intensive care unit. *International Journal of Clinical Pharmacy* (2019). <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00874-8>

Kongressabstracts

25. Jahrestagung der GAA – Bonn:

Kessemeier N, Meyn D, Höckel M, Reitze J, Culmsee C, Tryba M. Benefit of a clinical pharmacist on a German surgical intensive care unit – A controlled interventional study. *German Medical Science* GMS Publishing House; 2018. p. Doc18gaa11. <https://dx.doi.org/10.3205/18gaa11>

47th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy – Belfast:

Kessemeier N, Meyn D, Höckel M, Reitze J, Culmsee C, Tryba M. Benefit of a clinical pharmacist on a German surgical intensive care unit: a controlled interventional study. *International Journal of Clinical Pharmacy* (2019) 41:289–383: HP-PC012. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0759-9>

ESICM LIVES 31st Annual Congress – Paris:

Kessemeier N, Meyn D, Höckel M, Reitze J, Culmsee C, Tryba M. Benefit of a clinical pharmacist on a German surgical intensive care unit – A controlled interventional study. *Intensive Care Medicine Experimental* 2018, 6:40 (Suppl 2):1257. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0201-6>

Kongressbeiträge und Auszeichnungen

2019

44. ADKA Kongress – Der Medikationsprozess im Krankenhaus – eine runde Sache – Berlin:

Kurzvortrag – „Was nutzt der Apotheker auf der Intensivstation? – Kontrollierte Interventionsstudie zum Nutzen eines klinischen Pharmazeuten auf einer deutschen chirurgischen Intensivstation“.

Preisträger des ADKA Innovationspreises für Krankenhausapotheker 2019

2018

18. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) – Qualität und Patientensicherheit – Leipzig:

Vortrag im Rahmen des Vortragswettbewerbs (DIVI Forschungspreis) – „Was nutzt der Apotheker auf der Intensivstation? - Kontrollierte Interventionsstudie zum Nutzen eines klinischen Pharmazeuten auf einer deutschen chirurgischen Intensivstation.“

6. Platz - DIVI-Forschungspreis

25. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsfor- schung und Arzneimittelepidemiologie (GAA) – Bonn:

Kurzvortrag bei Postersession und *Poster* – „Retrospektiv-prospektiv kontrollierte Studie zum Nutzen von klinischen Pharmazeuten auf einer deutschen Intensivstation“.

1. Posterpreis

2018**47th European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) Symposium on Clinical Pharmacy – Personalised Pharmacy Care – Belfast:**

Kurzvortrag („Poster Discussion Presentation“) und *Poster* – „Benefit of a clinical pharmacist on a surgical intensive care unit – A controlled interventional study“.

European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) LIVES 31st Annual Congress – Paris:

E-Poster – „Benefit of a clinical pharmacist on a surgical intensive care unit“.

5. Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie – Berlin: *Poster* – „Retrospektiv-prospektiv kontrollierte Studie zum Nutzen von klinischen Pharmazeuten auf einer deutschen Intensivstation“;

Kurzvortrag bei Postersession

*1. Posterpreis***43. ADKA Kongress – Patienten individuelle Krankenhauspharmazie – Heute und Morgen – Stuttgart:**

Poster – „Retrospektiv-prospektiv kontrollierte Studie zum Nutzen von klinischen Pharmazeuten auf einer deutschen Intensivstation“;

nominiert für den Posterpreis

2017**31. Internationale Sylter Woche der Anästhesie – Sylt:**

Vortrag – „Was nutzt der Apotheker auf der Intensivstation?“.

2016**41. ADKA Kongress – Schnittstellenmanagement in der Arzneimitteltherapie – Krankenhausapotheker als Brückenbauer – Aachen:**

Poster – „Prospektiv, kontrollierte Studie zum Nutzen eines klinischen Pharmazeuten auf einer deutschen Intensivstation – Protokollentwicklung“.

16 Curriculum vitae

Die Seiten 207-208 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

17 Danksagungen

Die Seiten 209-211 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

